22 med

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Malorny

Experimentelle Untersuchungen am Blutdruck und an der Nickhaut von Katzen über adrenolytische und ganglionäre Wirkungen einiger neuerer Phenothiazinderivate unter besonderer Berücksichtigung des Guanethidin

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Ingeburg Hesse
aus Hamburg

Hamburg 1961

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Malorny

Experimentelle Untersuchungen am Blutdruck und an der Nickhaut von Katzen über adrenolytische und ganglionäre Wirkungen einiger neuerer Phenothiazinderivate unter besonderer Berücksichtigung des Guanethidin

BIBLIOTHEK

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Ingeburg Hesse
aus Hamburg

Hamburg 1961

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg am: 11. 7. 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg

Dekan: Professor Dr. Prévôt

Referent: Prof. Dr. Malorny

Korreferent: .....

I N H A L T

Einleitung..... 3

Methodik..... 7

Ergebnisse

Chlorpromazin..... 11

Butyrylperazin..... 14

Levomepromazin..... 19

Trifluoperazin..... 22

Thiazinamium..... 24

Guanethidin..... 28

Diskussion

Chlorpromazin..... 31

Blutdrucksenkende Wirkung..... 35

pressor. Adrenalinwirkung..... 38

pressor. Noradrenalinwirkung..... 41

pressor. Nikotinwirkung..... 43

elektrisch gereizte Nickhaut..... 46

Nickhauteigenkontraktion..... 49

Vergleich von Isodosen..... 52

Zusammenfassung..... 54

Literatur..... 57

Lebenslauf

HALPERN und DUCROT stellten 1945 bei einem Phenothiazinderivat, dem "RP 3015", eine starke Antihistaminwirkung fest. Als stärker wirksames Antihistaminicum wurde später das Promethazin (RP 3277, Phenergan(R), Atosil(R)) entwickelt. Im Rahmen seiner Untersuchungen über den künstlichen Winterschlaf fand LABORIT 1948 eine Potenzierung der Narkose bei einer Kombination von Barbiturat und Promethazin. Ähnliche Feststellungen waren auch schon vorher gemacht worden: So hatten BOVET und SIMON (1934) die Verstärkung einer Narkose durch die gleichzeitige Anwendung eines Sympathicolyticums (Piperidino-methyl-benzodioxan) beobachtet, und KONZETT (1938) hatte eine Narkoseverstärkung durch kombinierte Gabe von Methylenblau mit einem Narcoticum im Tierversuch erreicht.

Als optimale Substanz für die Erzielung einer potenzierten Narkose wurde 1953 aus einer großen Gruppe von Phenothiazinderivaten das Chlorpromazin (RP 4560, Largactil(R), Megaphen(R)) von COURVOISIER, FOURNEL, DUCROT, KOLSKY und KOETSCHET in die Therapie eingeführt. Die hauptsächlichen Wirkungen dieser Substanz sind: Geringe Antihistaminwirkung, schwache Parasympathicolyse, starke Adrenolyse, Hemmwirkung

auf die ganglionäre Reizübertragung - aus den beiden letzten Eigenschaften resultiert die deutliche blutdrucksenkende Wirkung dieser Substanz - ferner eine lokalanaesthetische Wirkung, und schließlich die allgemeine zentrale Hemmung, wobei besonders die Stammhirnzentren für Temperatur, Wachsein, Erbrechen und Muskeltonus betroffen werden.

Ausgehend vom Chlorpromazin und Promethazin wurde im Verlauf der letzten Jahre eine große Anzahl von Phenothiazinderivaten in den Handel gebracht, bei denen durch chemische Veränderungen am Gesamtmolekül einzelne Wirkungen besonders verstärkt werden konnten. Die vielfältigen Grundwirkungen dieser Stoffgruppe bleiben jedoch in jeder Substanz dieser Reihe in mehr oder minder starker Ausprägung erhalten. Heute werden Phenothiazinabkömmlinge hauptsächlich als Antihistaminica, als Antiemetica, zur potenzierten Narkose, sowie in der psychiatrischen Therapie verwendet.

Die blutdrucksenkende Wirkung des Chlorpromazin wurde hauptsächlich in der Anaesthesiologie und bei bestimmten klinischen Indikationen ausgenutzt. Eine Dauertherapie der Hypertonie ließ sich mit dieser Stoffgruppe wegen der Vielzahl der Nebenwirkungen nicht gut ausführen. Zur Behandlung der Hypertonie wurden andere Wege beschritten.

Seit den Untersuchungen von LANGLEY und DICKINSON über die Ganglienblockade mit Nikotin war bekannt, daß eine Beeinflussung des Blutdruckes auf dem Wege über das vegetative System möglich ist. Das 1939 von HARTMANN und ISLER untersuchte

Phentolamin (Regitin$^{(R)}$) - ein Adrenolyticum - zeigte schon eine gewisse blutdrucksenkende Wirkung, doch trat gleichzeitig damit eine reflektorische Tachycardie auf.

ACHESON, MOE und PEREIRA beschrieben 1946 die spezifisch ganglienblockierende Wirkung des Tetraaethylammoniumchlorid und führten damit die "Ganglienblocker" in die Therapie der Hypertonie ein. Eine breite therapeutische Anwendung entfiel jedoch aufgrund der schlechten enteralen Resorbierbarkeit und kurz anhaltenden Wirkung der Substanz.

In den Jahren 1948 - 1949 wurden dann von BARLOW und ING, sowie von PATON und ZAIMIS weitere quarternäre Stickstoffverbindungen untersucht. Als wichtigster Vertreter dieser Gruppe sei das Hexamethonium genannt. Auch diese Stoffgruppe zeigte viele Nebenwirkungen.

Eine der letzten Entwicklungen auf diesem Gebiet, das Brethylium, eine quarternäre Stickstoffverbindung mit vorwiegend sympathicolytischen Eigenschaften, konnte sich wegen der Zahl und Häufigkeit seiner Nebenwirkungen (Muskelschwäche, Anstrengungsdyspnoe, psychische Veränderungen), sowie der sich schnell entwickelnden Gewöhnung an das Medikament nicht durchsetzen.

Eine breitere Verwendung der Veratrumalkaloide unterblieb aufgrund der Nähe von antihypertensiver und emetischer Dosis, und auch das Hydralazin (Apresolin$^{(R)}$) und das 1,4 Dihydrazinophthalazin (Nepresol$^{(R)}$) von GROSS, DRUEY und MEIER 1950 eingeführt, war für die Therapie der Hypertonie wegen seiner Nebenwirkungen nicht recht geeignet.

Einen großen Fortschritt bedeutete die Untersuchung und Einführung des "Reserpin$^{(R)}$" durch BEIN (1952) in die Therapie Als Nebenwirkung fiel hier besonders eine deutliche Sedierung der Patienten auf.

Seit 1958 wurden auch Saluretica wie beispielsweise das

Chlorothiazid (SPRAGUE) und das Hydrochlorothiazid (de STEVENS und WERNER) als Antihypertensiva benutzt; ihre Wirkung auf den erhöhten Blutdruck scheint aber erst sekundär auf dem Wege über die Diureseförderung und Natrium-Ausscheidung zustande zu kommen.

Trotz der großen Anzahl und Verschiedenheit der Präparate wurde die Suche nach einem noch günstigeren Antihypertensivum fortgesetzt. So wurde 1959 das Guanethidin (Ismelin$^{(R)}$) eingeführt. Die Wirkung dieser von MAXWELL, MULL und PLUMMER erstmals beschriebenen Substanz soll auf einer Sympathicushemmung bei erhaltener bzw. gesteigerter Noradrenalinwirkung beruhen.

In der vorliegenden Arbeit wird die Wirkung einiger neuerer Phenothiazinderivate, die vor allem als Neuroleptica Verwendung finden, auf den Blutdruck, die Nickhaut und Atmung von Katzen untersucht. Mit diesen Prüfmethoden ist es erfahrungsgemäß möglich, gewisse Rückchlüsse auf die Beeinflussung bestimmter vegetativ-nervöser Funktionen zu ziehen.

In diese Untersuchungen wird auch das Guanethidin mit einbezogen, um Parallelen bzw. Gegensätze in der Wirkungsweise dieser Substanz gegenüber den Phenothiazinderivaten festzustellen.

M E T H O D I K

Die Untersuchungen wurden an 50 weiblichen und männlichen Katzen in Chloralose-Urethan-Narkose (8 g Chloralose, 40 g Urethan auf 1// ml Lösung, 0,65 ml/kg Körpergewicht intraperitoneal) durchgeführt. Das Gewicht der Tiere lag zwischen 1,8 und 5,3 kg.

Der Blutdruck wurde mit Hilfe des Federmanometers nach HURTHLE auf einem Kymographion registriert. Zur Auswertung wurde jeweils der mittlere Blutdruck bestimmt. Um eine Blutgerinnung zu vermeiden, wurde dem System ein Heparinpräparat (Vetren$^{(R)}$Promonta) zugesetzt. Die Eichung erfolgte jeweils am Ende des Versuches mit einem Blutdruck-Manometer.

Durch eine in die Trachea eingebundene Kanüle, die mit einer Marey'schen Kapsel in Verbindung stand, wurde die Atmung registriert.

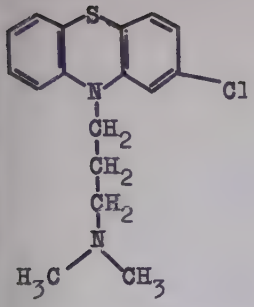
Der Halssympathicus wurde auf einer Seite unter Schonung des n. vagus isoliert, mehrere Zentimeter vor dem Ganglion cervicale superius durchtrennt und in einer kleinen Reizelektrode befestigt. (Die Vagi wurden nicht durchtrennt, Atropin wurde nicht verabfolgt.) Die Reizung der präganglionären Fasern des oberen Halsganglion erfolgte durch ein Reizgerät mit unipolaren Wechselstromreizen folgender Qualität: Amplitude 20 Volt, Reizfrequenz 30 Hz, Reizdauer 12 sec, Reizabstand 5 Min

Zur Übertragung der Nickhautbewegungen wurde ein Seidenfaden in der Mitte des Nickhautlimbus befestigt, der über ein Rollensystem die Kontraktionen auf einen Schreibhebel übertrug.

Die Injektion der Substanzen erfolgte in die Vena femoralis. Die Phenothiazinderivate bzw. das Guanethidin wurden im allgemeinen in steigenden Dosen injiziert.
Zur Kontrolle der Wirkung wurde jeweils Adrenalin (0,01 mg/kg) Noradrenalin (0,002 mg/kg) und Nikotinbetartrat (0,250 mg/kg) zwischen 2 elektrischen Nickhautreizen injiziert. Auf diese Weise konnte die Ansprechbarkeit und damit die jeweilige Reaktionslage fortlaufend kontrolliert werden.

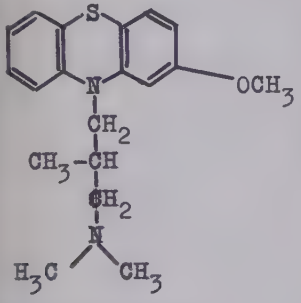
Folgende Substanzen wurden untersucht:

1. Chlorpromazin (Megaphen$^{(R)}$)
2. Butyrylperazin (Randolectil$^{(R)}$)
3. Levomepromazin (Neurocil$^{(R)}$)
4. Trifluoperazin (Trifluoperazin Bayer$^{(R)}$)
5. Thiazinamium (Padisal$^{(R)}$)
6. Guanethidin. (Ismelin$^{(R)}$)



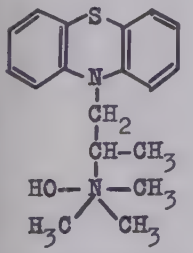
-(3'-Dimethylamino-propyl)-
-chlorphenothiazin.

CHLORPROMAZIN
Megaphen(R)



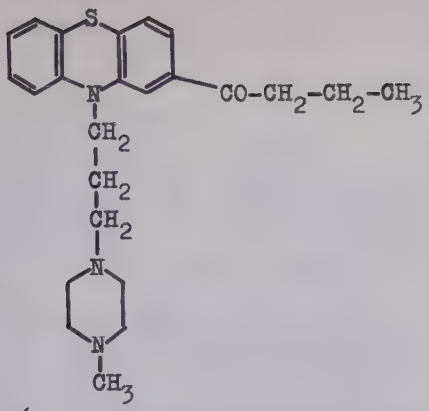
-(3'Dimethylamino-2'-methyl-
ropyl)-3-methoxyphenothiazin.

LEVOMEPROMAZIN
Neurocil(R)



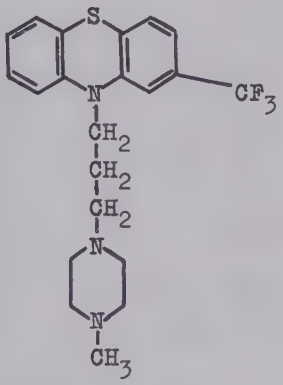
N-(2'-Trimethyl-ammonium-2'-
ethyl-aethyl)-phenothiazin-
hydroxyd.

THIAZINAMIUM
Padisal(R)



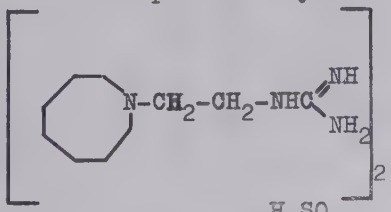
N-{ -(4'-Methylpiperazinyl-1')-
propyl}-3-n-butyrylphenothiazin.

BUTYRYLPERAZIN
Randolectil(R)



N-{ -(4'-Methylpiperazinyl-1')-
propyl}-3-trifluormethyl-phenothiazin.

TRIFLUOPERAZIN
Trifluoperazin Bayer(R)



{2-Octahydro-1'-azocinyl}-
aethyl}-guanidinsulfat.

GUANETHIDIN
Ismelin(R)

1

Dosis in mg/kg	n	Blutdrucksenkende Wirkung der Substanz CHLORPROMAZIN: Leerw. für n mm Hg	vorh. in mm Hg	nach 2 Min.	nach 15 Min.	= Abnahme auf %	n	Beeinflussung der blutdrucksteigernden Wirkg. von 10γ Adrenalin: Leer. für n mm Hg	nach 5 Min.	abs. RR	Minderung auf %	n	Beeinflussung der blutdrucksteigernden Wirkg. von 2γ Noradrenalin: Leerw. für n mm Hg	nach 10 Min.	abs. RR	Minderung auf %
1	5	177	177	134	124	73	3	86	36[x]	213	42	3	76	77	254	102

Dosis in mg/kg	n	Beeinflussung der blutdrucksteigernden Wirkg. von 250γ Nikotin: Leerw. für n mm Hg	nach 15 Min.	abs. RR	Minderung auf %	n	Nickhautkontraktionen bei präganglionär elektrischer Reizung: Leerw. für n in mm	nach Chlorpromazin Höhe in mm	= % des Leerwertes	n	Nickhauteigenkontraktionen bei Gabe von 10γ Adrenalin: Leerw. für n in mm	nach Chlorpromazin Höhe in mm	= % des Leerwertes
1	3	45	33	210	73	5	79	10	13	4	14	2,25	16

x = in 2 Fällen Adrenalinumkehr.

E R G E B N I S S E

Chlorpromazin

Unsere Versuche mit Chlorpromazin, die wir an 5 Katzen im Gewicht von 2,5 - 3,5 kg durchgeführt haben, sind in Tab. 1 zusammengestellt. Um eine Vergleichsmöglichkeit für die anderen Substanzen zu erhalten, haben wir nur die Werte für 1 mg/kg Chlorpromazin angegeben. Es zeigten sich folgende Veränderungen:

Der Blutdruck sinkt nach 15 Minuten auf 73% des Ausgangswertes. Die pressorische Adrenalinwirkung wird auf 42% der Ausgangshöhe herabgesetzt. In 2 Fällen trat eine Adrenalinumkehr auf. Die pressorische Noradrenalinwirkung bleibt mit 102% unverändert. Die pressorische Nikotinwirkung wird auf 73% vermindert. Die Nickhautkontraktionen nach elektrischer präganglionärer Reizung sinken auf 13% der Ausgangshöhe ab. In einem Falle stiegen sie nach 75 Min. wieder an. Die Nickhauteigenkontraktionen nach Adrenalin gehen auf 16%, die nach Nikotin auf 8% des Ausgangswertes zurück.

Der Verlauf eines derartigen Versuches ist in Abb. 1 dargestellt. Man erkennt deutlich die Aufhebung der Adrenalin- und Nikotinwirkung an der Nickhaut, am Blutdruck ist die Nikotinwirkung zwar vermindert, aber nicht aufgehoben.

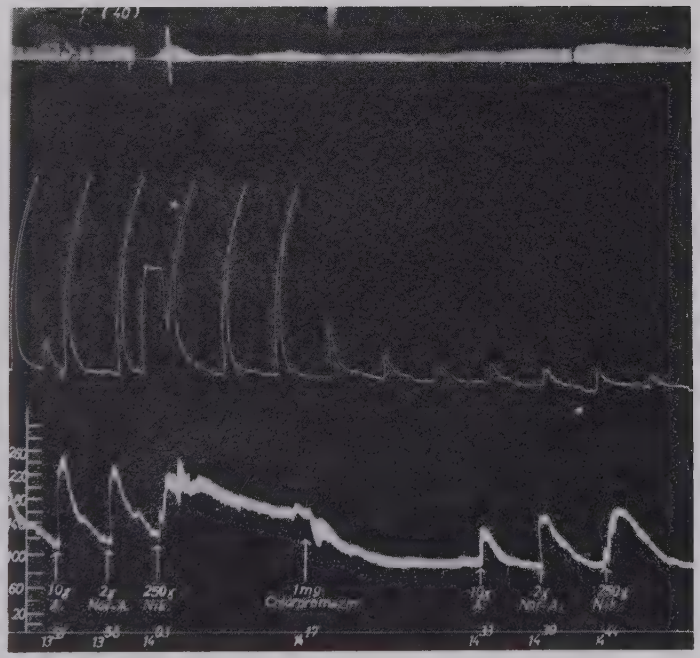


Abb. 1 Vers.40. weibl. Katze, 3,5 kg, Chloralose-Urethan-Narkose.
Wirkung von 1 mg/kg Chlorpromazin auf Atmung, Blutdruck und Nickhaut.

Blutdrucksenkende Wirkung der Substanz BUTYRYLPERAZIN

Dosis in mg/kg	Leerw. für n n	mm Hg	vorh. in mm Hg	nach 2 Min.	nach 15 Min.	= Abnahme auf %
0,1	17	145	157	131	130	86
0,5	13	158	149	109	102	78
2	8	174	157	111	110	76
5	1	190	155	75	145	76

Beeinflussung der blutdrucksteigernde Wirkg. von 10γ Adrenalin

Leerw. für n n	mm Hg	nach 5 Min.	abs. RR	Minderung auf %
14	46	37x	194	81
11	55	32x	181	64
4	61	41x	198	56
-	-	-	-	-

Beeinflussung der blutdrucksteigernde Wirkg. von 2γ Noradrenalin

Leerw. für n n	mm Hg	nach 10 Min.	abs. RR	Minderung auf %
16	53	48	205	92
14	56	56	205	100
8	55	48	205	84
-	-	-	-	-

Beeinflussung der blutdrucksteigernden Wirkg. von 250γ Nikotin

Dosis in mg/kg	Leerw. für n n	mm Hg	nach 15 Min.	abs. RR	Minderung auf %
0,1	5	67	58	213	87
0,5	9	80	64	213	80
2	6	81	43	210	43

Nickhautkontraktionen bei präganglionärer elektrischer Reizung

Leerw. für n n	in mm	nach Butyrylperazin Höhe in mm	= % des Leerwertes
11	69	53	78
11	71	40	56
13	76	40	53

Nickhauteigenkontraktionen bei Gabe von 10γ Adrenalin

Leerw. für n n	in mm	nach Butyrylperazin Höhe in mm	= % des Leerwertes
14	18	7	37
13	19	2	12
7	25	4	16

Butyrylperazin

Wie Tab. 2 erweist, kommt es in den ersten Minuten nach Injektion kleinerer Mengen Butyrylperazins zu einer deutlichen Blutdrucksenkung; ab 0,5 mg/kg stellt sich das Blutdruckniveau auf 78% des Ausgangswertes ein. Die pressorische Adrenalinwirkung wird deutlich vermindert, in 4 Fällen, jeweils in einem Versuch nach 0,1; 0,5; 2 und 5mg/kg Butyrylperazin trat eine Adrenalinumkehr auf. Die Beeinflussung der pressorischen Noradrenalinwirkung ist nur gering. Der pressorische Nikotineffekt wird bei Dosen von 2 mg/kg deutlich herabgesetzt.

Auch die Höhe der Nickhautkontraktionen nach präganglionärer elektrischer Reizung wird deutlich reduziert. Vergleicht man hiermit die Reduktion der Nickhauteigenkontraktionen nach Adrenalin, so fällt eine gewisse Parallelität zwischen Adrenolyse und Ganglioplegie auf. Die Adrenolyse allein reicht für die Erklärung der Minderung der elektrischen Erregbarkeit nicht aus, da die elektrisch ausgelöste Reizübermittlung im Endorgan nicht durch die Freisetzung von Adrenalin, sondern Nor-Adrenalin bewirkt wird. Eine Beeinflussung der Atmung tritt nicht auf.

In Abb. 2 ist ein Versuch mit Butyrylperazin dargestellt. Man erkennt deutlich, daß bereits durch 0,1 mg/kg dieses Stoffes die Adrenalinwirkung am Blutdruck vermindert und

an der Nickhaut ausgelöscht ist. Das gleiche gilt für Nikotin. Nach 0,5 mg/kg Butyrylperazin sind die ganglien-dämpfende Wirkung und die Vasoplegie sehr ausgeprägt, die Veränderungen entsprechen etwa der Wirkung des Chlor-promazin.

In Abb. 3 ist ein Versuch dargestellt, der etwas über die Dauer der Butyrylperazin-Wirkung auszusagen vermag. Die durch insgesamt 2,8 mg/kg Butyrylperazin hervorgerufene Verminderung der elektrischen Nickhautkontraktionen auf ungefähr 1/3 der Ausgangshöhe wird nach 5 1/2 Stunden wieder zur Norm gebracht. Gleichzeitig bessert sich die Vasoplegie und auch die depressiven Adrenalin- und Nikotineffekte bilden sich zurück.

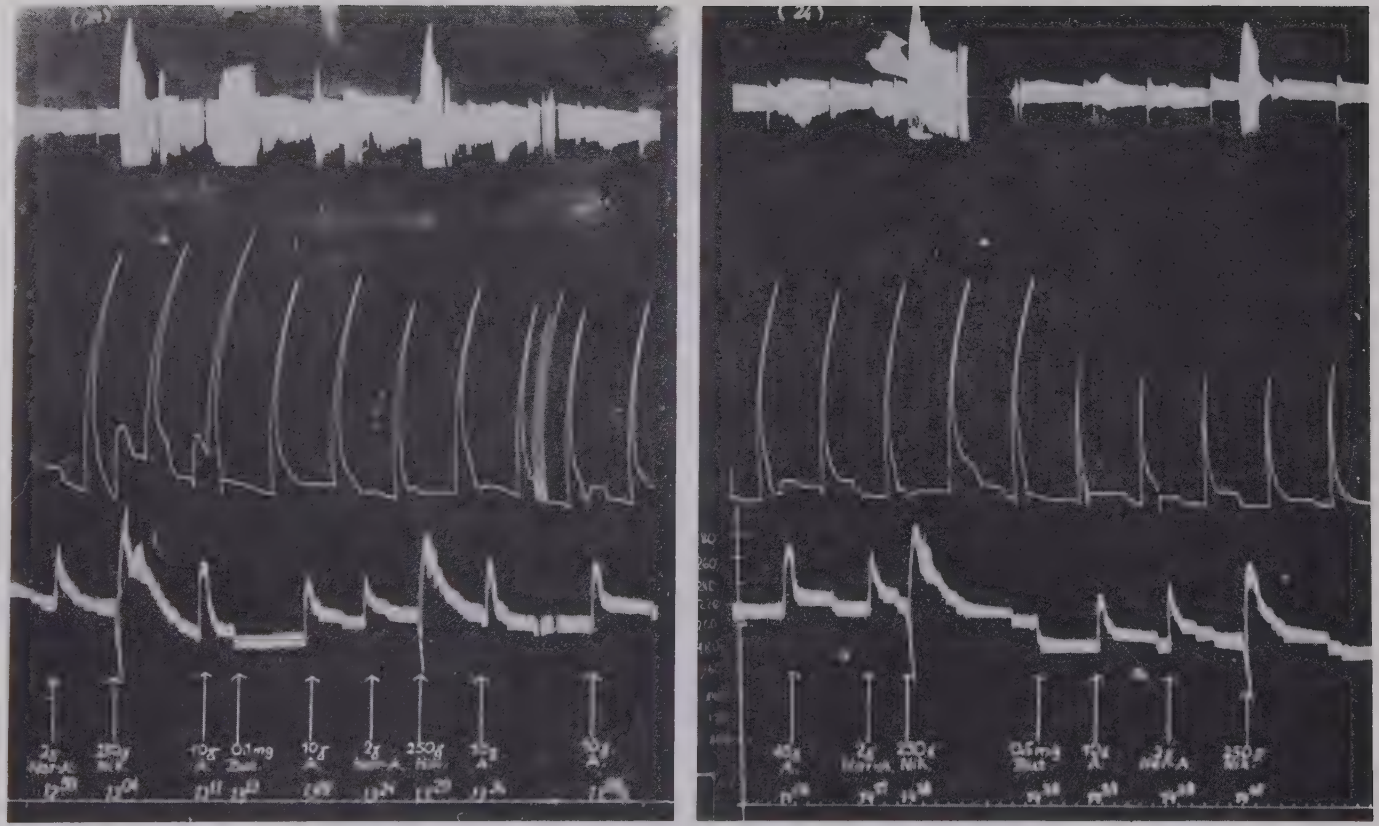


Abb. 2 (Vers.24) weibl. Katze, 2 kg, in Chloralose-Urethan-Narkose. Wirkung von 0,1 und 0,5 mg/kg Butyrylperazin auf Blutdruck, Nickhaut und Atmung.

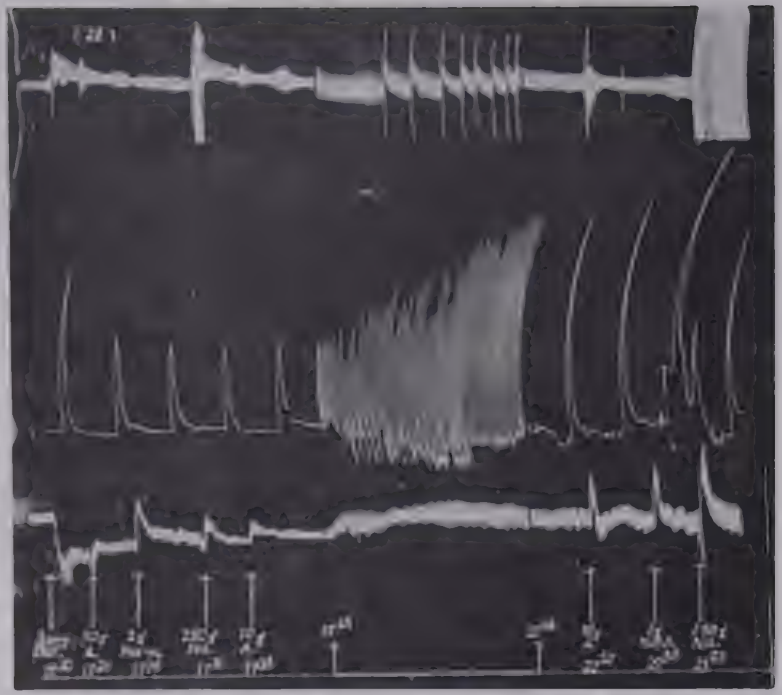


Abb. 3. (Vers. 22) weibl. Katze, 2,8 kg, in Chloralose-Urethan-Narkose. Abklingen der Wirkung von insgesamt 2,6 mg/kg Butyrylperazin an Blutdruck und Nickhaut.

3

Blutdrucksenkende Wirkung d. Substanz LEVOMEPROMAZIN

Dosis in mg/kg	n	Leerw. für n mm Hg	vorh. in mm Hg	nach 2 Min.	nach 15 Min.	= Abnahme auf %
0,5	6	145	145	104	95	65
1	3	143	110	85	100	70
2	1	115	60	55	65	56

Beeinflussung der blutdrucksteigernden Wirkg. von 10γ Adrenalin

n	Leer. für n mm Hg	nach 5 Min.	abs. RR	Minderung auf %
5	39	17	162	43
2	28	5	115	18
1	35	5	65	14

Beeinflussung der blutdrucksteigernden Wirkg. von 2γ Noradrenalin

n	Leerw. für n mm Hg	nach 10 Min.	abs. RR	Minderung auf %
6	46	43	188	94
3	48	33	143	68
1	30	30	90	100

Beeinflussung der blutdrucksteigernden Wirkg. von 250γ Nikotin

Dosis in mg/kg	n	Leerw. für n mm Hg	nach 15 Min.	abs. RR	Minderung auf %
0,5	3	52	35	180	68
1	3	46	26	136	57
2	1	60	35	95	58

Nickhautkontraktionen bei präganglionärer elektrischer Reizung

n	Leerw. für n in mm	nach Levomepromazin Höhe in mm	= % des Leerwertes
6	83	23	28
3	83	28	33
6	83	7	8

Nickhauteigenkontraktionen bei Gabe von 10γ Adrenalin

n	Leerw. für n in mm	nach Levomepromazin Höhe in mm	= % des Leerwertes
5	22	0	0
-	-	-	-
-	-	-	-

Levomepromazin

Das Levomepromazin zeigt eine deutliche und starke adrenolytische Wirkung (siehe Tab. 3). Die Noradrenalinwirkung wird nur wenig beeinflußt. Die Blutdrucksteigerung nach Nikotininjektion ist ebenfalls deutlich vermindert, jedoch nicht so stark wie beim Adrenalin, hierbei ist zu bedenken, daß die Blutdrucksteigerung nach Nikotininjektion durch Ausschüttung beider Hormone aus dem Nebennierenmark bedingt ist; eine Adrenolyse wird sich an der Nikotinwirkung also schwächer bemerkbar machen.

Die Minderung der elektrisch ausgelösten Nickhautkontraktionen geht mit der Adrenolyse am Blutdruck und an der Nickhaut anscheinend parallel. Doch erklärt nach MALORNY und OHNESORGE (1954) die Adrenolyse allein nicht die starke Verminderung der Nickhautkontraktionen, da sie nach Injektion von 933 F und nach Dihydroergocristin zwar eine vollständige Adrenolyse, aber keine Beseitigung der elektrisch ausgelösten Nickhautkontraktionen sahen. Levomepromazin besitzt also außer der adrenolytischen auch noch ganglioplegische Wirkung.

Bei der Injektion der Substanz tritt eine kurz anhaltende Erhöhung des Atemvolumens und eine geringe Zunahme der Atemfrequenz für einige Minuten auf.

In Abb. 4 ist ein Versuch mit Levomepromazin dargestellt. Bei der Injektion von 0,5 mg/kg Levomepromazin tritt eine Blutdrucksenkung auf. Es kommt in diesem Versuch zur Adrenalinumkehr am Blutdruck und zur Aufhebung der Adrenalin-Eigenkontraktionen an der Nickhaut. Die pressorische Noradrenalinwirkung ist nur gering abgeschwächt, die pressorische Nikotinwirkung aufgehoben. Die Kontraktionen nach präganglionärer elektrischer Reizung der Nickhaut sind auf ungefähr die Hälfte vermindert.

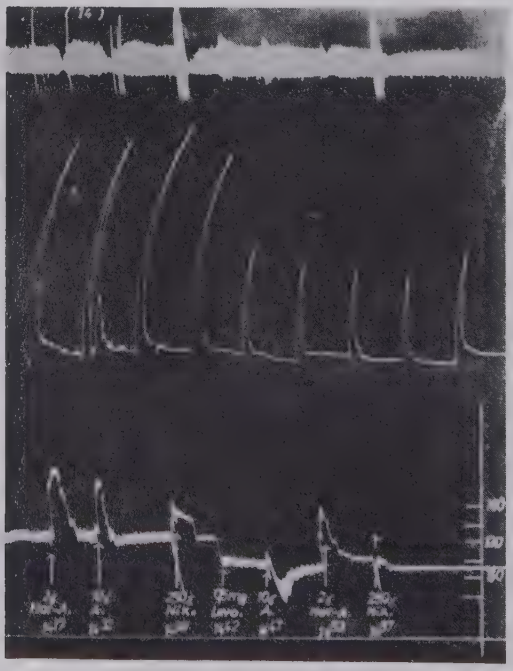


Abb. 4 (Vers.14) Männl. Katze, 5,2 kg, in Chloralose-Urethan-Narkose. Wirkung von 0,5 mg/kg Levomepromazin auf Atmung, Blutdruck u. Nickhaut.

4.

Dosis in mg/kg	Blutdrucksenkende Wirkung d. Substanz TRIFLUOPERAZIN: n	Leerw. für n mm Hg	vorh. in mm Hg	nach 2 Min.	nach 15 Min.	=Abnahme auf %	Beeinflussung der blutdrucksteigernden Wirkg. von 10γ Adrenalin: n	Leer. für n mm Hg	nach 5 Min.	abs. RR	Minderung auf %	Beeinflussung der blutdrucksteigernden Wirkg. von 2γ Noradrenalin: n	Leerw. für n mm Hg	nach 10 Min.	abs. RR	Minderung auf %
0,1	6	146	146	145	148	100	6	60	63	209	105	6	64	63	209	99
0,5	6	146	159	131	140	91	6	60	53	212	88	6	64	58	217	91
1	6	146	166	124	137	94	6	60	62	228	103	6	64	52	218	80
2	3	152	150	127	140	92	3	72	45	195	63	3	65	52	202	80
5	3	152	137	64	131	86	3	72	43	195	60	3	65	65	202	100
10	3	152	142	69	122	80	2	65	50	202	77	4	70	60	202	86

Dosis in mg/kg	Beeinflussung der blutdrucksteigernden Wirkg. von 250γ Nikotin: n	Leerw. für n mm Hg	nach 15 Min.	abs. RR	Minderung auf %	Nickhautkontraktionen bei präganglionärer elektrischer Reizung: n	Leerw. für n in mm	nach Trifluoperazin Höhe in mm	= % des Leerwertes	Nickhauteigenkontraktionen bei Gabe von 10γ Adrenalin: n	Leerw. für n in mm	nach Trifluoperazin Höhe in mm	= % des Leerwertes
0,1	5	61	51	197	83	6	74	72	98	6	17	21	118
0,5	5	61	60	219	98	6	74	58	78	6	17	15	92
1	5	61	47	213	77	6	74	56	76	5	16	14	87
2	2	15	0	150	0	3	76	46	61	-	-	-	-
5	3	91	26	163	28	3	76	28	37	5	16	5	30
10	-	-	-	-	-	5	73	16	22	2	18	5	27
20	-	-	-	-	-	3	68	13	20	-	-	-	-

Trifluoperazin

Während der Injektion von Trifluoperazin kommt es für kurze Zeit zu einer geringen Zunahme der Atemfrequenz, außerdem zu einem nur wenige Minuten anhaltenden stärkeren Blutdruckabfall. Eine länger anhaltende blutdrucksenkende Wirkung des Trifluoperazin ist kaum vorhanden (vergl. auch Tab. 4), in Dosen ab 10 mg/kg beträgt der mittlere Blutdruck noch 80% des Ausgangswertes - bei einer Messung 15 Minuten nach Injektion der Substanz - und erst bei einer Gesamtdosis über 40 mg/kg fällt er auf 60% ab.

Eine Beeinflussung der pressorischen Adrenalinwirkung wird nur bei höheren Dosen deutlich. Die pressorische Noradrenalinwirkung wird kaum verändert. Die Schwankungen der in unserer Tabelle angegebenen Durchschnittswerte erklären sich durch die kleine Zahl der Versuche und die vielen jeweils injizierten Einzeldosen.

Die pressorische Nikotinwirkung wird bei Dosen über über 2 mg/kg deutlich vermindert. Das kann mit dem adrenolytischen Einfluß der Substanz nicht ausreichend erklärt werden, eine ganglioplegische Wirkung des Trifluoperazin ist hier mitbeteiligt.

Die Nickhautkontraktionen nach elektrischer präganglionärer Reizung werden etwa gleich stark wie die Nickhaut-

eigenkontraktionen nach Adrenalin abgeschwächt. In der Abb. 5 ist ein derartiger Versuch wiedergegeben.

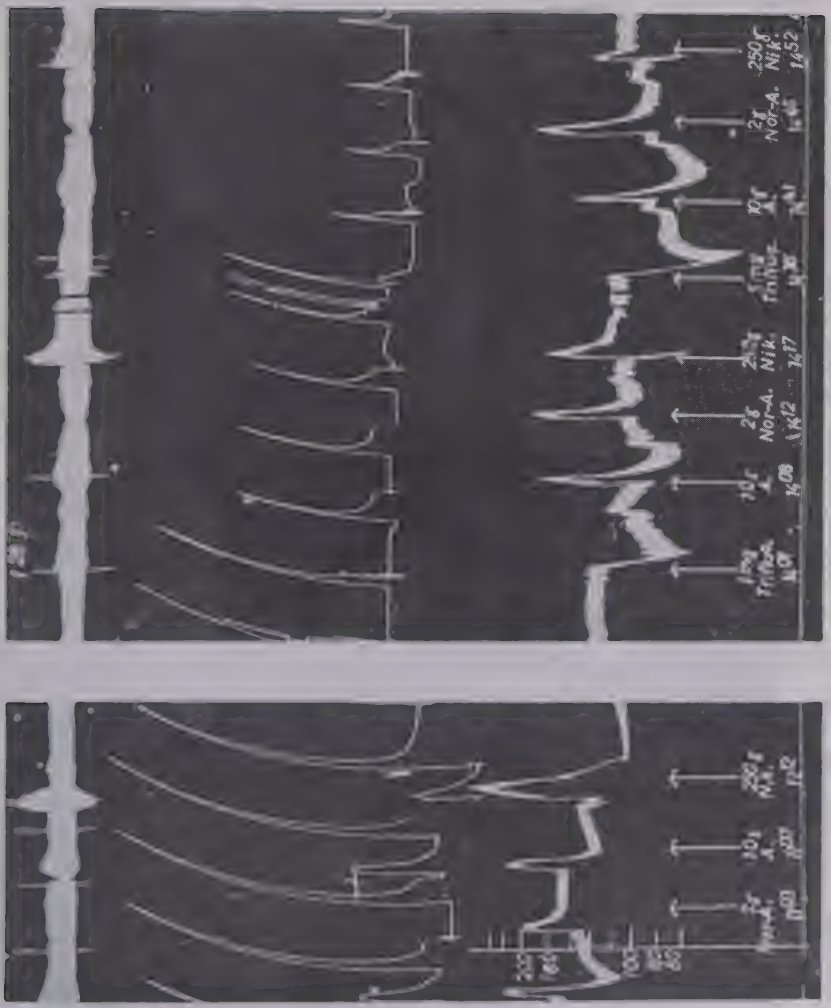


Abb. 5 (Vers. 28) weibl. Ratte, 3 kg, in Chloralose-Urethan-Narkose. Wirkung von 1 und 5 mg/kg Trifluoperazin auf Blutdruck, Nickhaut u. Atmung.

Thiazinamium

Thiazinamium hat starke, kurz vorübergehende adrenolytische Wirkungen sowohl am Blutdruck als auch an der Nickhaut. Die Noradrenalinwirkung wird nicht abgeschwächt, sondern gelegentlich anscheinend erhöht (vergleiche Tab.5 und Abb. 6). Der Nikotineffekt ist, besonders an der Nickhaut, noch nach 20 Minuten stark abgeschwächt.

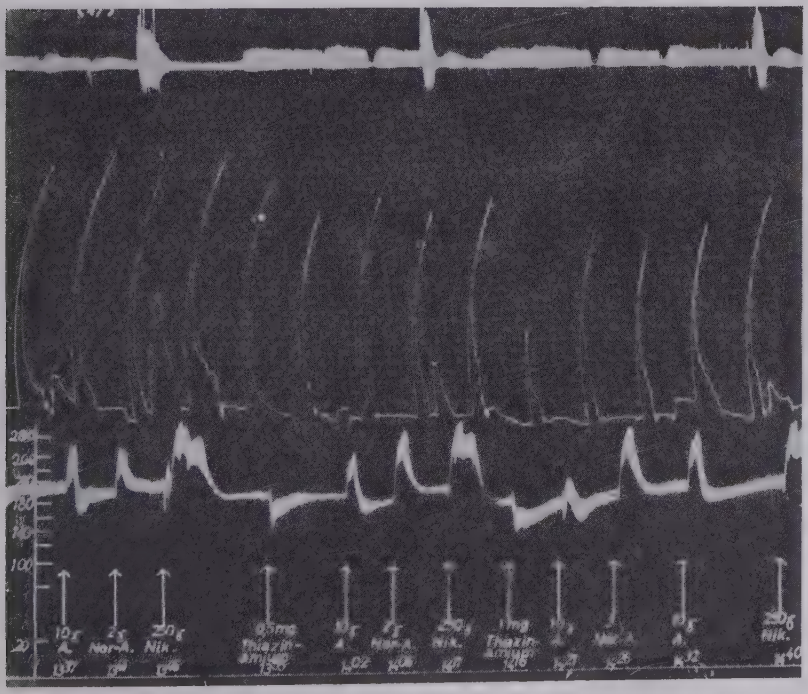
Die Blutdrucksenkung nach Injektion von Thiazinamium klingt regelmäßig nach wenigen Minuten wieder ab. Eine länger dauernde Hypotonie wird bei den von uns gewählten kleineren Dosen nicht beobachtet.

Allgemein fällt die kurze Wirkungsdauer der Substanz auf. (Aus diesem Grunde können die Veränderungen der Adrenalin- und Nikotineffekte nur schlecht miteinander verglichen werden, da die Wirkung des Thiazinamium bei der Nikotininjektion (nach 15 Min.) regelmäßig schon stärker abgeklungen ist als bei dem nach 5 Min. injizierten Adrenalin.

Bei der Injektion des Thiazinamium in Dosen über 1 mg/kg kam in einigen Fällen zu Störungen der Atemtätigkeit. In 2 Fällen trat bei einer Dosis von 0,5 bzw. 2 mg/kg ein Atemstillstand auf, der eine künstliche Beatmung erforderlich machte und nach 30 Minuten noch anhielt. Bei diesen beiden Tieren kam es im weiteren Verlauf des Versuches bei der

Injektion höherer Dosen Thiazinamiums zum exitus. Die Beeinträchtigung der Atmung ist auf die curareartige Nebenwirkung des Thiazinamiums, die wegen des im Molekül enthaltenen quarternären Stickstoffatoms zu erwarten ist, zurückzuführen.

Abb. 6 zeigt deutlich die kurz anhaltende Wirkung des Thiazinamium. Besonders deutlich zu sehen ist dies an der Adrenalinwirkung, die nach 1 mg/kg Thiazinamium nur ganz kurz vermindert ist, und nach 11 Minuten den Ausgangswert schon wieder erreicht. Auch die Effekte an der präganglionär elektrisch gereizten Nickhaut und an den Nickhauteigenkontraktionen dauern nur kurz an.



Blutdrucksenkende Wirkung d. Substanz THIAZINAMIUM

Dosis in mg/kg	n	Leerw. für n mm Hg	vorh. in mm Hg	nach 2 Min.	nach 15 Min.	= Abnahme auf %
0,1	5	138	138	134	132	96
0,5	4	168	165	144+	171	102
1	4	168	171	104	143	85
2	3	162	165	87+	168	104
5	2	143	150	48+	145	102

Beeinflussung der blutdrucksteigernden Wirkg. von 10γ Adrenalin

n	Leerw. für n mm Hg	nach 5 Min.	abs. RR	Minderung auf %
5	78	84	222	108
3	73	65	233	89
3	73	38	209	52
2	82	30	195	54
1	80	30	180	50

Beeinflussung der blutdrucksteigernden Wirkg. von 2γ Noradrenalin

n	Leerw. für n mm Hg	nach 10 Min.	abs. RR	Minderung auf %
4	65	76	224	117
3	63	70	235	110
2	60	72	243	120
2	60	92	247	155
1	70	80	230	114

Beeinflussung der blutdrucksteigernden Wirkg. von 250γ Nikotin

Dosis in mg/kg	n	Leerw. für n mm Hg	nach 15 Min.	abs. RR	Minderung auf %
0,1	4	65	69	207	103
0,5	3	75	45	210	60
1	2	80	40	211	50
2	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-

Nickhautkontraktionen bei präganglionärer elektrischer Reizung

n	Leerw. für n in mm	nach Thiazinamium Höhe in mm	= % des Leerwertes
5	69	53	77
4	84	78	87
4	78	47	60
4	74	28	38
2	47	12	25

Nickhauteigenkontraktionen bei Gabe von 10γ Adrenalin

n	Leerw. für n in mm	nach Thiazinamium Höhe in mm	= % des Leerwertes
5	26	17	65
4	26	9	35
4	26	7	27
4	26	0	0
-	-	-	-

+ = Atemstillstand in je einem Fall

Blutdrucksenkende Wirkung d. Substanz GUANETHIDIN

Dosis in mg/kg	n	Leerw. für n mm Hg	vorh. in mm Hg	nach 2 Min.	nach 15 Min.	= Abnahme auf %
0,1	6	165	165	169	195	118
0,2	5	160	168	181	162	101
0,5	4	162	160	178	115	71
1	3	143	143	182	117	82
2	5	167	138	190	123	74
5	5	167	120	195	140[xx]	84

Beeinflussung der blutdrucksteigernden Wirkg. von 10γ Adrenalin

n	Leerw. für n mm Hg	nach 5 Min.	abs. RR	Minderung auf %
5	58	80	245	138
5	58	105	273	181
4	51	107	267	210
3	65	83	226	128
5	58	124	262	207
5	56	132	252	228

Beeinflussung der druckssteigernden Wirkg. von 2γ Noradrenalin

n	Leerw. für n mm Hg	nach 10 Min.	abs. RR	Minderung auf %
5	58	77	242	133
5	58	85	253	147
4	58	100	260	172
3	68	90	223	132
5	58	119	257	203
5	49	135	255	273

Beeinflussung der blutdrucksteigernden Wirkg. von 250γ Nikotin

Dosis in mg/kg	n	Leerw. für n mm Hg	nach 15 Min.	abs. RR	Minderung auf %
0,1	5	55	46	211	84
0,2	5	55	46	211	84
0,5	4	54	52	212	95
1	3	58	60	203	103
2	5	71	58	196	83
5	4	54	40	160	74

Nickhautkontraktionen bei präganglionärer elektrischer Reizung

n	Leerw. für n in mm	nach Guanethidin Höhe in mm	= % des Leerwertes
5	71	66	93
5	71	62	87
4	68	57	84
3	68	35	52
5	71	32	45
4	68	7[xxx]	11

Nickhauteigenkontraktionen bei Gabe von 10γ Adrenalin

n	Leerw. für n in mm	nach Guanethidin Höhe in mm	= % des Leerwertes
5	17	16,4	98
5	17	23	139
3	12	20	162
3	11	10	88
3	22	23	106
4	15	34	195

xx = blutdrucksteigernde Phase des G. noch nicht abgeklungen, bald danach RR-Abfall
xxx = beginnende Tonuserhöhung der Nickhaut

Guanethidin

In unseren Versuchen werden nur die kurz andauernden Wirkungen des Guanethidin erfaßt, die schon von PAGE und DUSTAN (1959) von den Langzeitwirkungen unterschieden wurden.

Der Blutdruck wird durch Guanethidin in Dosen ab 0,5 mg/kg i.v. auf Werte von 70% des Ausgangsniveaus gesenkt. Diesem Effekt geht fast immer eine Blutdrucksteigerung voraus, die im Einzelfall bis zu 80 mm Hg betragen kann, und deren Dauer bei 15 - 20 Minuten liegt. Die Blutdrucksenkung entwickelt sich also immer aus einem erhöhten Blutdruckniveau, wobei der Abfall ziemlich gleichmäßig erfolgt. (vergleiche auch Tab. 6 und Abb. 7).

Die pressorische Adrenalinwirkung wird deutlich erhöht, ebenfalls die Noradrenalinwirkung. Diese Sensibilisierung für Adrenalin und Noradrenalin wird auch an den Nickhauteigenkontraktionen sichtbar. Die pressorische Nikotinwirkung wird abgeschwächt.

Die Höhe der Nickhautausschläge bei elektrischer präganglionärer Reizung nimmt deutlich ab; bei der gleichzeitig bestehenden Adrenalin- und Noradrenalinsensibilisierung ist dies ein weiterer Hinweis auf eine ganglioplegische Guanethidinwirkung. Bei Gesamtdosen über 8,5 mg/kg kommt es zu einer

Tonuserhöhung der Nickhaut (siehe auch Abb. 7), die eine genaue Bewertung der Nickhautausschläge verhindert. Eine Beeinflussung der Atmung tritt bei den von uns verwendeten Dosen nicht auf.

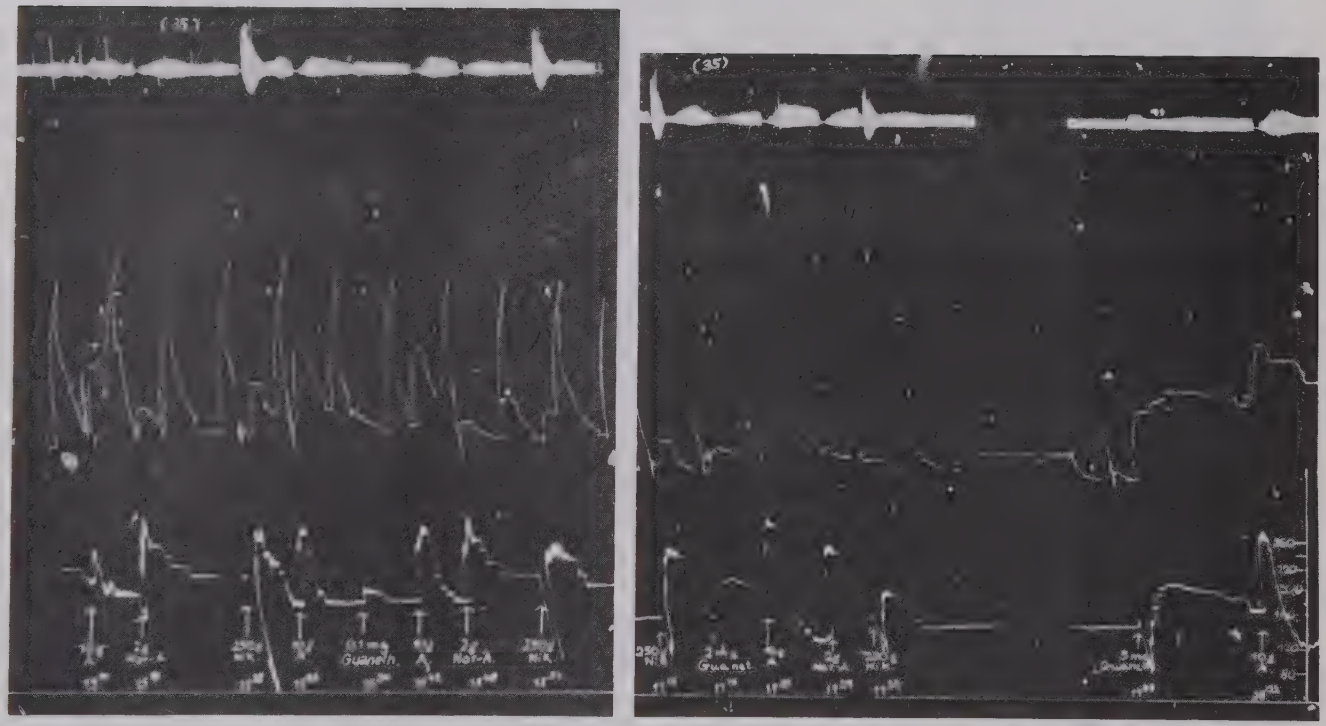


Abb. 7. (Vers. 35) weibl. Katze, 2,5 kg, in Chloralose-Urethan-Narkose.
Wirkung von 2 und 5 mg/kg Guanethidin auf Blutdruck, Nickhaut und Atmung.

D I S K U S S I O N

Chlorpromazin als Standard

Das Chlorpromazin wird allgemein als Standardsubstanz für den Vergleich mit anderen Phenothiazinderivaten benutzt. Die in unseren Versuchen beobachteten Wirkungen des Chlorpromazin sollen zunächst mit den Werten anderer Autoren verglichen werden, um einen Anhalt über die Genauigkeit unserer Versuchsanordnung zu erhalten.

MALORNY (1953) fand nach 1 mg/kg Chlorpromazin eine Beseitigung der Nikotin- und Adrenalineffekte am Blutdruck und an der Nickhaut, sowie eine Reduktion der präganglionären Reizerfolge auf "minimale Werte", die Noradrenalinwirkung am Blutdruck blieb dagegen fast völlig erhalten. Die durchschnittliche Blutdrucksenkung nach 1 mg/kg Chlorpromazin läßt sich aus den von KRAUSE (1955) angegebenen Zahlen auf 60% berechnen. Wir können diese Angaben in etwa bestätigen (siehe Tab. 1.) Auch in bezug auf die pressorische Adrenalinwirkung, pressorische Noradrenalinwirkung und präganglionär elektrisch gereizte Nickhaut ergeben sich in unseren Versuchen qualitativ gleichsinnige Veränderungen. Die Noradrenalinwirkung (102%) wird bei uns anscheinend nicht

beeinflußt. Hierbei ist zu bedenken, daß die im Leerversuch injizierten Noradrenalindosen auf einem relativ höheren Blutdruckniveau als die späteren Dosen zu Wirkung kommen; bei niedrigerem Blutdruck kann also die Noradrenalinwirkung relativ höher erscheinen.

COURVOISIER, DUCROT, FOURNEL und JULOU (1958) geben die Blutdruckverminderung durch 1 mg/kg Chlorpromazin für Katzen mit 26% an. Bei den genannten Versuchen kommt es zu einer Adrenalinumkehr und zu einer Verminderung der pressorischen Adrenalinwirkung. Quantitativ werden keine weiteren Aussagen gemacht, qualitativ stimmen die Veränderung der elektrisch gereizten Nickhaut und der Nickhauteigenkontraktionen mit den von uns gefundenen Wirkungen überein.

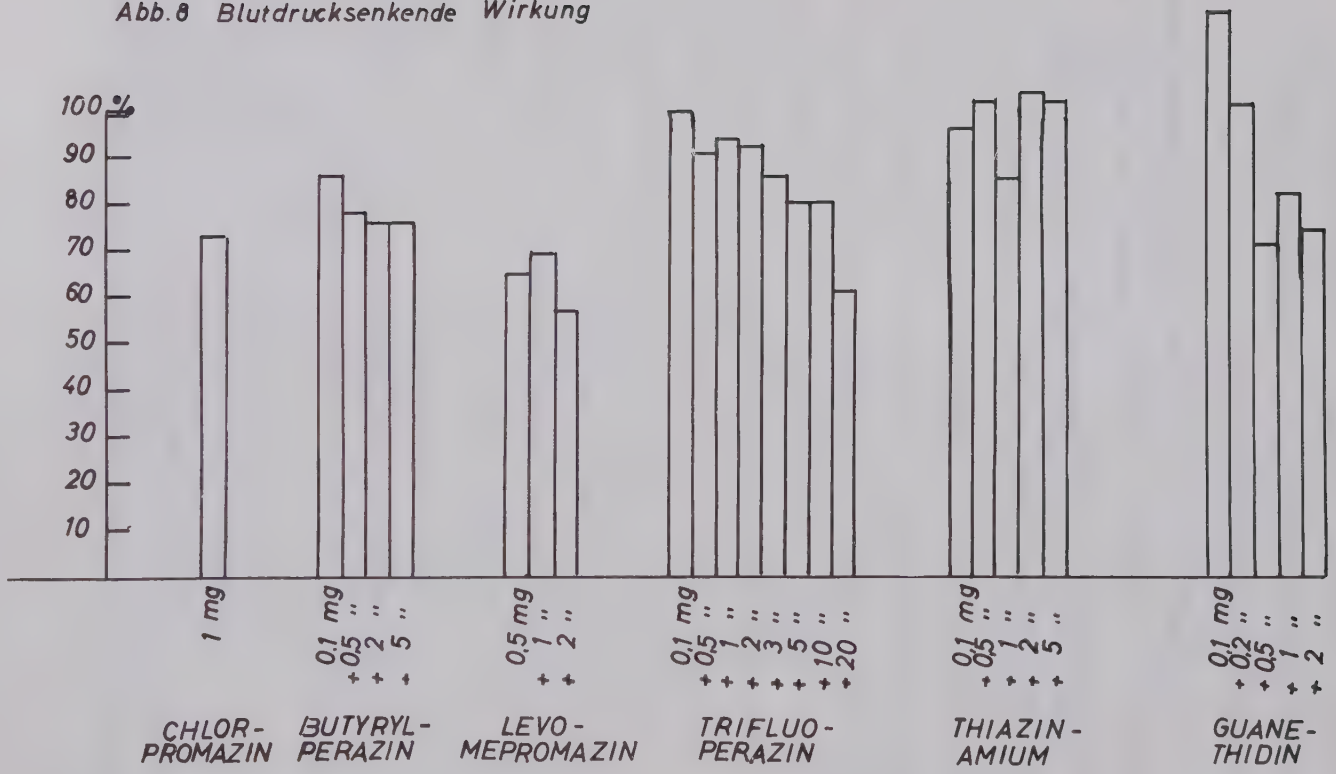
Auch FELDMANN und ELIAKIM (1958) beschreiben nach Chlorpromazin eine "Verminderung, Beseitigung oder Umkehr der pressorischen Adrenalinwirkung, während die Wirkung des Noradrenalin nicht beeinflußt oder vermindert " wird.

Eine Reduktion der Nickhauteigenkontraktionen nach Adrenalin bei der Katze auf die Hälfte der ursprünglichen Höhe wird nach Angaben von WIRTH, GÖSSWALD und VATER (1959) durch 0,2 mg/kg Chlorpromazin hervorgerufen. Die von uns gemessenen Werte entsprechen bei Umrechnung auch dieser Größenordnung. Die Beeinflussung der pressorischen Noradrenalinwirkung stimmt mit unseren Befunden ebenfalls überein.

In den von WIRTH, GOSSWALD und VATER beschriebenen Versuchen fand sich bei den 2 untersuchten Katzen nach 15 Minuten eine Adrenalinumkehr.

Insgesamt läßt sich aus dem Vergleich der in unseren Versuchen beobachteten Veränderungen mit den in der Literatur zugänglichen Befunden eine gute Übereinstimmung der Ausgangswerte ablesen.

Abb. 8 Blutdrucksenkende Wirkung



Blutdrucksenkende Wirkung.

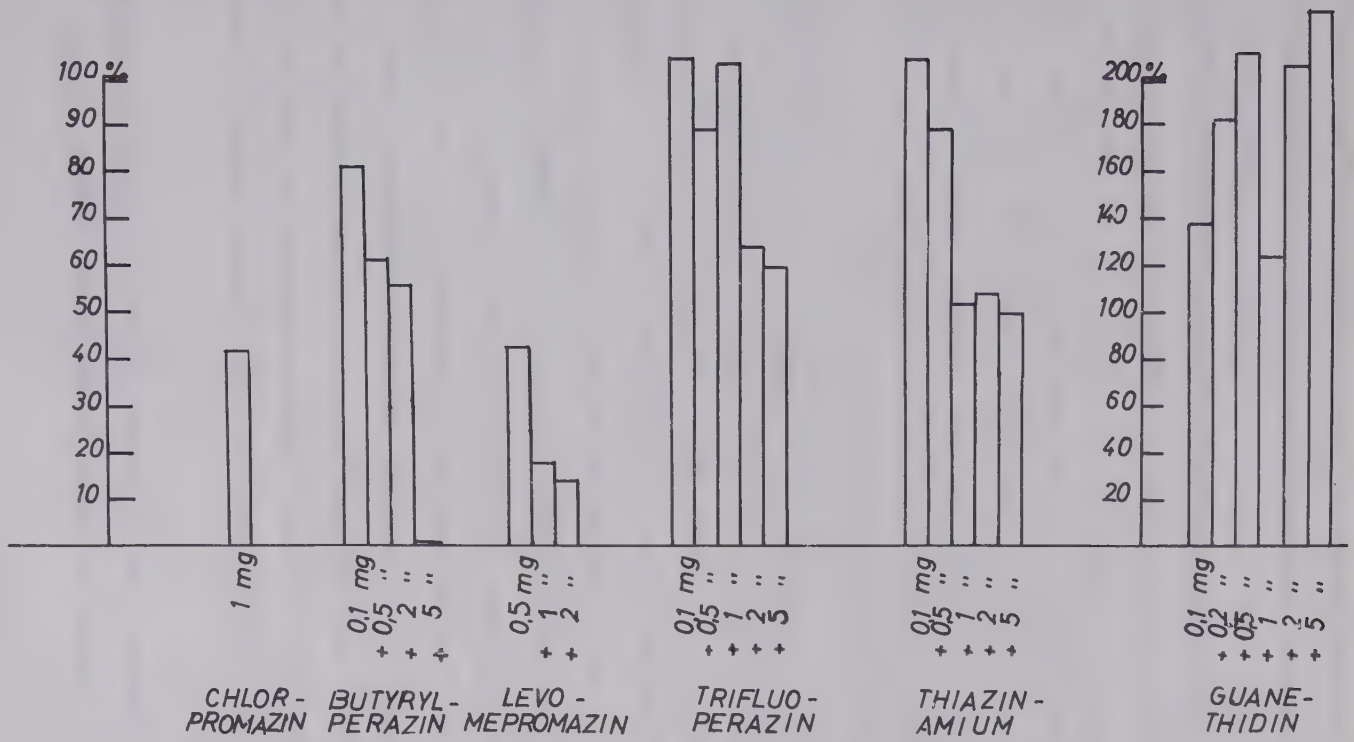
Ein Vergleich der Blutdruckwirkung der einzelnen Substanzen mit Chlorpromazin (1 mg/kg) zeigt, daß Butyrylperazin (Randolectil(R)) in Dosen um 1 - 5 mg/kg etwa gleich stark wirksam ist (vergleiche Abb. 8). Levomepromazin (Neurosil(R)) wirkt etwas stärker, schon mit 0,5 mg/kg erreicht man eine Blutdrucksenkung, die der durch 1 mb/kg Chlorpromazin entspricht.

Die Wirkung des Trifluoperazin (Trifluoperazin Bayer(R)) ist auf die Dosis bezogen geringer. Sie setzt erst bei Dosen ab 10 mg/kg ein. Das Thiazinamium (Padisal(R)) zeigt in diesem Vergleich keine deutlich blutdrucksenkende Wirkung, doch ist zu bedenken, daß die bekannt kurze Wirkungsdauer (MALORNY 1953) dieser Substanz bei der Blutdruckmessung 15 Minuten nach der Injektion der betreffenden Dosis schon abgeklungen sein kann, andererseits wurde absichtlich erst dieser späte Zeitpunkt für die Beurteilung der blutdrucksenkenden Wirkung gewählt, weil sonst die bei der Injektion eintretenden, nur wenige Minuten anhaltenden Blutdruckschwankungen stören würden. Die in den Tabellen erhobenen Werte über die Blutdrucksenkung 2 Minuten nach der Injektion zeigen eine deutliche Beeinflussung (vergleiche Tab. 5).

Guanethidin (Ismelin$^{(R)}$) senkt den Blutdruck bei Gesamtdosen ab 0,3 mg/kg auf rund 70% des Ausgangswertes. Bei diesen Werten ist zu berücksichtigen, daß nach Angaben von MAXWELL, PLUMMER et al. (1960) die Wirkung des Guanethidin auch bei intravenöser Applikation erst nach 4 Stunden deutlich wird; andererseits beschreiben LICHTLEN, SCHAUB und BÜHLMANN (1960) bei ihren Untersuchungen am Menschen das Auftreten der Blutdrucksenkung schon 10 - 15 Minuten nach intravenöser Gabe. Beim Guanethidin kommt es in unseren Versuchen - im Gegensatz zu den Phenothiazinderivaten - zu einem mehrere Minuten andauernden deutlichen Blutdruckanstieg (siehe Tab. 6).

Die beim Guanethidin errechneten Werte der Blutdrucksenkung lassen sich mit den in der Arbeit von MAXWELL, PLUMMER et al. (1960) genannten Zahlen nicht vergleichen, da die bei uns verwendeten Dosen kleiner sind. Unsere Versuche wurden außerdem im Gegensatz zur vorgenannten Arbeit an normotonen Tieren ausgeführt.

Abb 9. pressor. Adrenalinwirkung



Beeinflussung der pressorischen Adrenalinwirkung.

Butyrylperazin beeinflußt die pressorische Adrenalinwirkung gleichsinnig und in Dosen um 2 mg/kg etwa gleich stark wie das Chlorpromazin (1 mg/kg). Die Adrenolyse durch Levomepromazin ist etwas stärker; die adrenolytische Wirkung des Trifluoperazin deutlich schwächer als beim Chlorpromazin. Das Thiazinamium zeigt eine deutliche rasch vorübergehende Abschwächung der Adrenalin-Kreislaufwirkung, die in der Größenordnung des Chlorpromazin liegt.

Die Adrenolyse durch Megaphen ist schon in vielen Arbeiten beschrieben worden. Eine genauere Trennung in Adrenolyse I. Grades und II. Grades (gleich Adrenalinumkehr) nach der Definition von MARQUARDT, PUPPEL und SCHUMACHER (1955) ist in unserem Falle nicht sinnvoll, da unsere Versuche mit verhältnismäßig kleinen Dosen ausgeführt wurden, die Adrenalinumkehr aber erst bei höheren Dosen zu erwarten ist, und nach den Befunden von HILDEBRAND (1952) viele andere Faktoren wie Narkoseart, Adrenalingesamtdosis, Nebennierenfunktion und Alter der Tiere die Adrenalinumkehr mitbeeinflussen. Bei gleicher Versuchsanordnung fand MALORNY (1953) für das Chlorpromazin eine noch stärkere adrenolytische Wirkung.

Versuche von v.BUBNOFF, HOFFMANN, SCHMID und TAUGNER (1955) ergaben an dekapitierten Katzen nach 0,2 mg/kg

Chlorpromazin eine Abschwächung der pressorischen Adrenalin-wirkung um 70%, nach 5 mg/kg Thiazinamium eine Aufhebung der pressorischen Adrenalinwirkung. Offenbar ist die Adrenolyse am dekapitierten Tier erheblich stärker ausgeprägt als in unserer Versuchsanordnung.

Beim Guanethidin fällt eine deutliche Sensibilisierung der pressorischen Adrenalinwirkung auf. Bei Dosen von insgesamt 2,8 mg/kg beträgt die Blutdrucksteigerung nach Adrenalin im Durchschnitt über 200% des Leerwertes. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Versuchen von MAXWELL, PLUMMER, SCHNEIDER, POVALSKI und DANIEL (1960), die an 2 nicht narkotisierten Hunden fanden, daß die Reaktion auf Adrenalin nicht merklich vermehrt war.

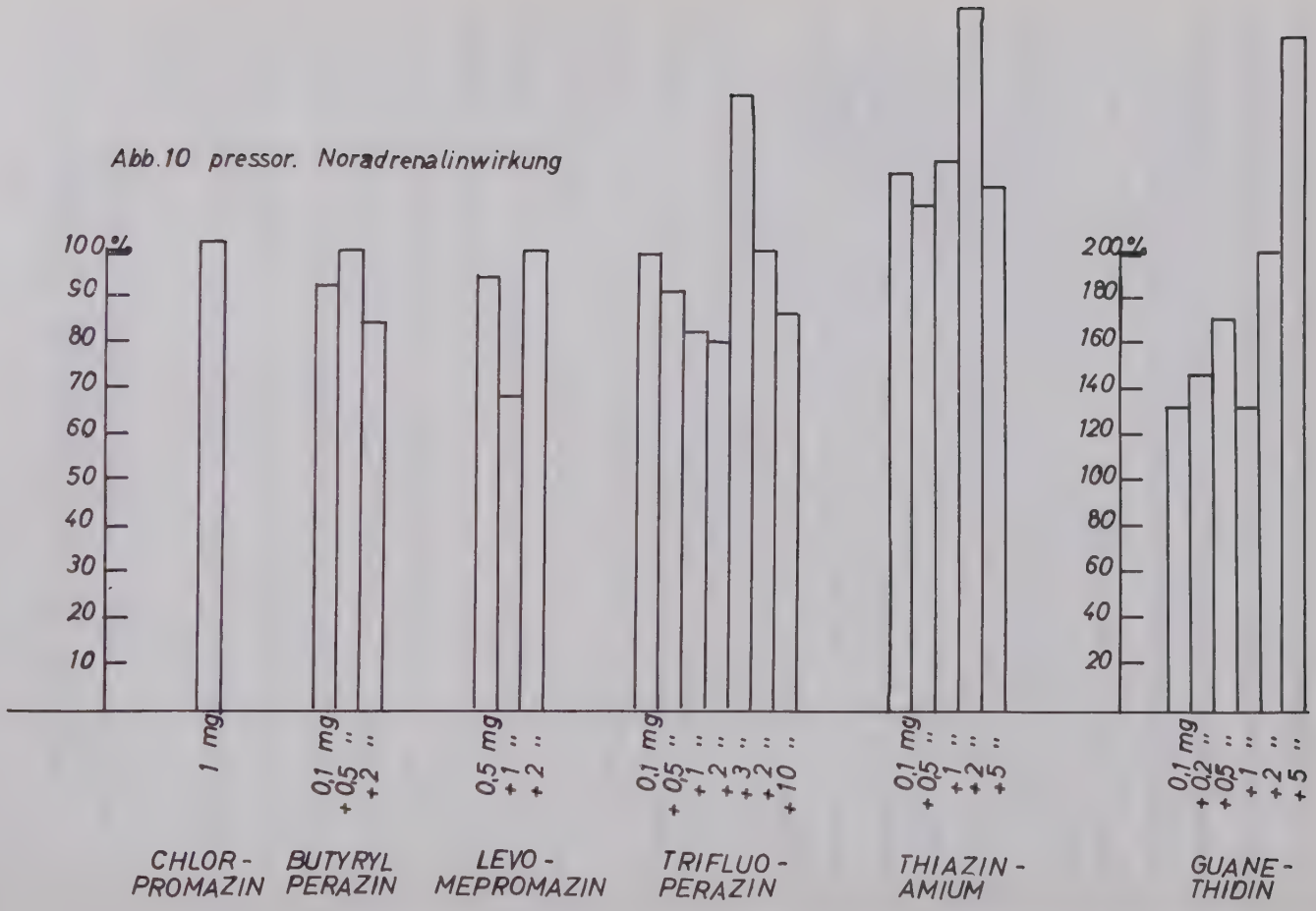


Abb. 10 pressor. Noradrenalinwirkung
100 %
90
80
70
60
50
40
30
20
10
200 %
180
160
140
120
100
80
60
40
20
1 mg
0,1 mg
+ 0,5
+ 2
0,5 mg
+ 1
+ 2
0,1 mg
0,5
+ 1
+ 2
+ 3
+ 2
+ 10
0,1 mg
0,5
+ 1
+ 2
+ 5
0,1 mg
0,2
+ 0,5
+ 1
+ 2
+ 5
CHLOR-PROMAZIN
BUTYRYL PERAZIN
LEVO-MEPROMAZIN
TRIFLUO-PERAZIN
THIAZIN-AMIUM
GUANE-THIDIN

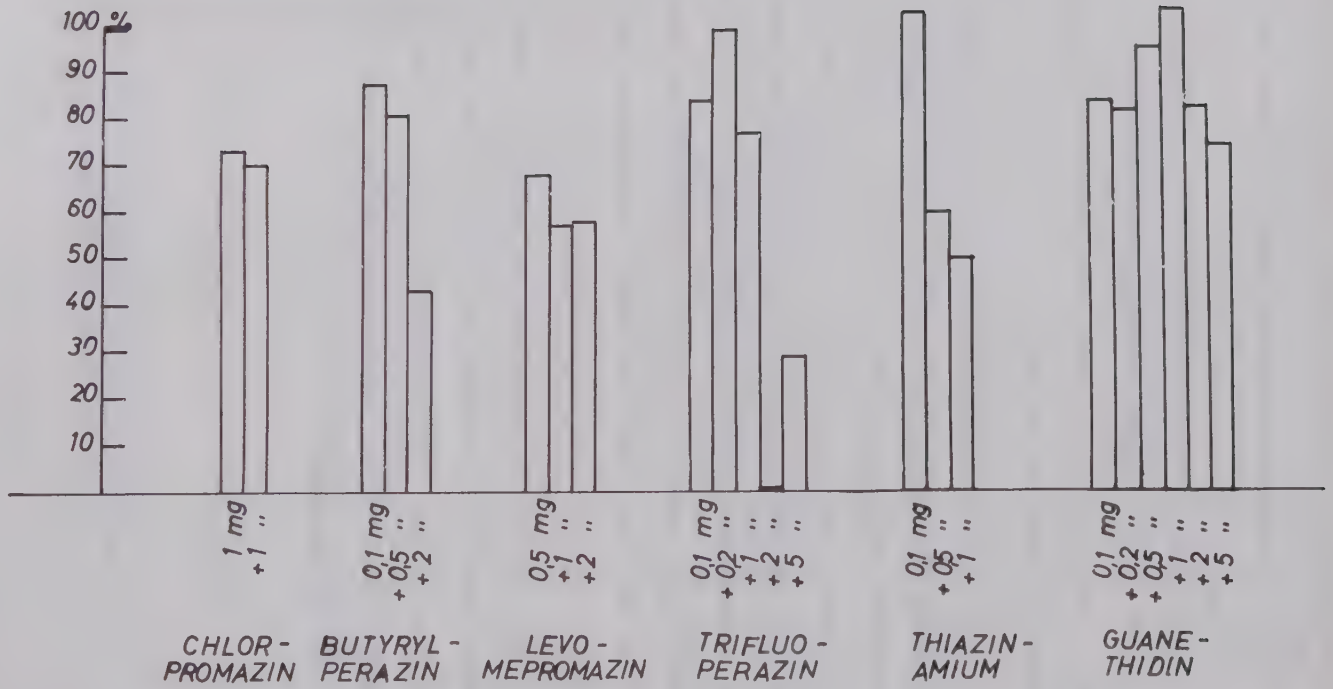
Beeinflussung der pressorischen Noradrenalinwirkung.

Aus den Arbeiten von MALORNY (1953), MARQUARDT und SCHUMACHER, sowie KRAUSE und SCHMIDTKE-RUHNAU (1955) ist bekannt, daß das Chlorpromazin die pressorische Wirkung des Noradrenalin kaum beeinflußt.

Ein entsprechender Befund bietet sich bei allen Phenothiazinabkömmlingen; bei keiner der 4 vom Phenothiazin abstammenden Substanzen kommt es zu einer wesentlichen Beeinflussung der pressorischen Noradrenalinwirkung. Die scheinbare Erhöhung der Noradrenalinwirkung nach Gabe von Thiazinamium kommt dadurch zustande, daß bei der Noradrenalin-injektion - 7 - 10 Minuten nach der betreffenden Dosis - noch zum Teil eine deutliche Blutdruckminderung besteht, auf deren Niveau die Noradrenalinwirkung erhöht erscheint.

Nach Guanethidin sehen wir die schon von MAXWELL, PLUMMER, SCHNEIDER, POVALSKI und DANIEL (1959) beschriebene Wirkungssteigerung des Noradrenalins am Blutdruck. In unseren Versuchen sehen wir bei Gesamtdosen ab 3,5 mg/kg Erhöhungen auf 200% des Ausgangseffektes.

Abb. 11 pressor. Nikotinwirkung



Beeinflussung der Blutdrucksteigerung nach Injektion von Nikotin.

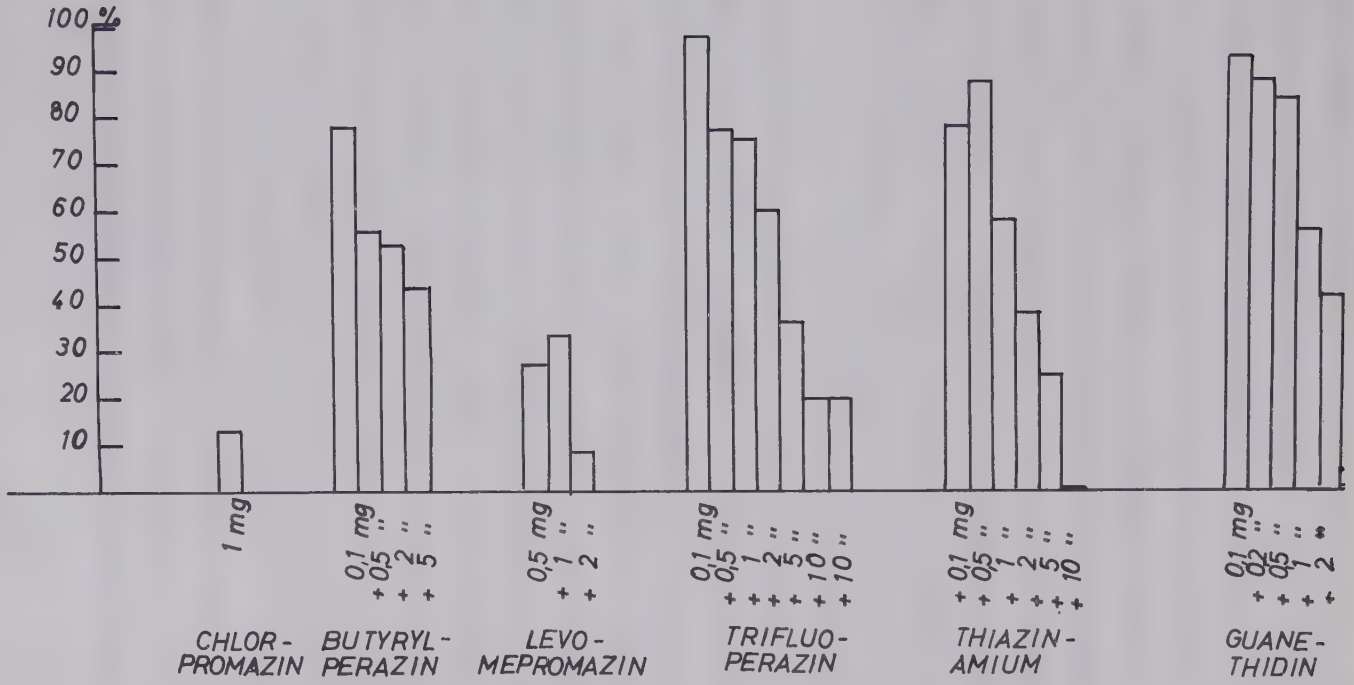
Die Untersuchung der Blutdrucksteigerung nach Nikotin geht von der Tatsache aus, daß nach Nikotininjektion aus der Nebenniere die Nebennierenmarkhormone freigesetzt werden (BULBRING und BURN 1949) und dann ihre Blutdruckwirkung und Nickhautwirkung entfalten (MALORNY 1953, CLARK 1959).

Diese Tatsache wird in Versuchen über die Ganglienblockade verwertet, wo als Kriterium der Ganglioplegie das Fehlen einer Blutdruck- oder Nickhautwirkung nach Nikotininjektion gilt (TRENDELENBURG 1957). Sehr hohe Nikotindosen können auch selbst eine Ganglienblockade hervorrufen, d.h. auch eine Blockierung des Nebennierenmarks, das nach ELLIOT einem modifizierten sympathischen Ganglion entspricht. Die für diesen Effekt erforderlichen Dosen betragen jedoch über 30 mg Nikotin (FORST 1943; FELDBERG und MINZ; DALE; TRENDELENBURG 1957) und werden in keinem unserer Versuche insgesamt erreicht.

Aus Abb. 11 kann man entnehmen, daß das Butyrylperazin etwa gleich stark wie das Chlorpromazin wirkt, dasselbe gilt für Trifluoperazin. Die "Nikotinolyse" nach Levomepromazin in gleicher Dosis ist etwas stärker. Thiazinamium wirkt ebenfalls wie das Chlorpromazin, dabei ergeben sich deutliche Dosis-Wirkungsbeziehungen.

Bei dem Guanethidin scheint die Blutdrucksteigerung nach Nikotininjektion im ganzen gesehen kaum verändert zu sein. Erinnert man sich jedoch, daß gleichzeitig schon eine Sensibilisierung für Adrenalin und Noradrenalin besteht, so kann fie fast gleichbleibende Höhe des Nikotineffektes am Blutdruck vielleicht nur mit einer verminderten Ausschüttung der Nebennierenmarkhormone erklärt werden. Nach der Vorstellung des Nebennierenmarkes als modifiziertem Ganglion würde man dieses Phänomen als ganglioplegischen Effekt des Guanethidins deuten können.

Abb. 12 präganglionär elektr. gereizte Nickhaut



Beeinflussung der Nickhautkontraktionen nach präganglionärer elektrischer Reizung.

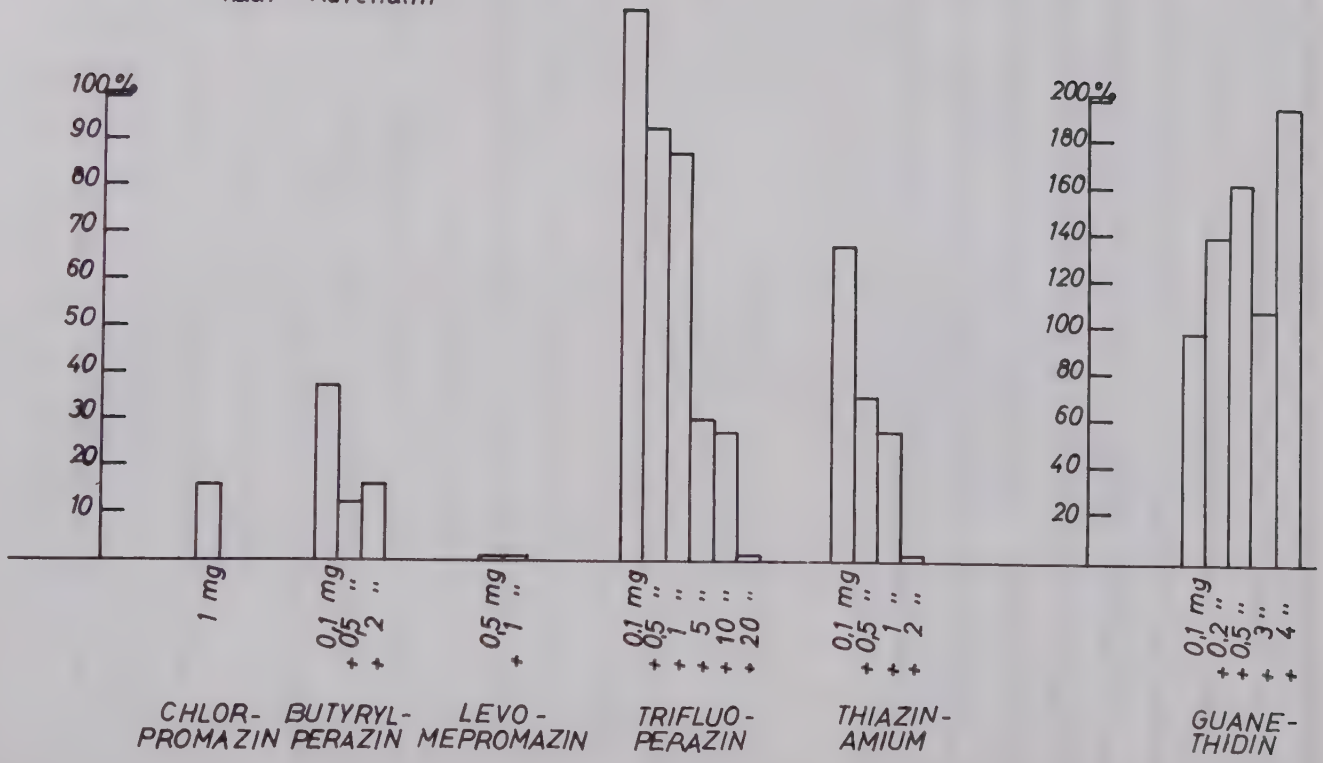
Eine Verminderung der Nickhautkontraktionen kann abenso wie die Abschwächung des Nikotineffektes auf folgende Weise zustande kommen: a) Adrenolyse, b) Ganglioplegie, c) beide Komponenten (MALORNY 1954, HOLTZ und SCHÜMANN 1956, WIRTH, GÖSSWALD und VATER 1959). Die Befunde über diese Wirkungskomponente können also nur in Zusammenhang mit den anderen Werten gedeutet werden.

Aus Abb. 12 ist zu ersehen, daß das Butyrylperazin selbst bei Dosen von insgesamt 7 mg/kg nicht eine so starke Minderung der Nickhautausschläge wie 1 mg/kg Chlorpromazin bewirkt. Das Levomepromazin zeigt in Dosen bis 3 mg/kg schon stärkere Wirkungen. Trifluoperazin zeigt deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehungen. In gleicher Menge wie Chlorpromazin ist sein Effekt wesentlich geringer, erst bei 18 mg/kg entspricht seine Wirkung der durch 1 mg/kg Chlorpromazin erreichten Minderung der Nickhauthöhe. Thiazinamium wirkt nicht so stark wie Chlorpromazin, erst bei 5 mg/kg beträgt die Minderung der Nickhauthöhe 25%.

Guanethidin ist in diesem Punkt seiner Wirkung schwer zu beurteilen, hohe Dosen führen zu einer deutlichen Verminderung des Nickhautausschlages, bei niedrigen Dosen

sind die Veränderungen nicht so eindeutig. Andererseits tritt bei Werten ab 0,8 mg/kg, manchmal auch erst bei höheren Dosen eine Tonussteigerung der Nickhaut auf, die die Messungen sehr erschwerte. Diese Tonussteigerung ist auch schon von MAXWELL, PLUMMER, SCHNEIDER, POVALSKI und DANIEL 1959 beschrieben worden. Bei diesen Angaben ist zu beachten, Daß die Wirkungen jeweils kurze Zeit nach Injektion der betreffenden Dosis ermittelt wurden, also in einem Intervall, wo eine ganglioplegische Wirkung der Substanz vorhanden ist.

Abb. 13 Nickhauteigenkontraktionen nach Adrenalin



Beeinflussung der Nickhauteigenkontraktionen.

Die Nickhauteigenkontraktionen nach Injektion von Adrenalin sind Ausdruck der jeweiligen Ansprechbarkeit der Nickhaut unter Umgehung des Ganglion cerv. sup.. Bei peripher adrenolytisch wirksamen Substanzen wird die Fähigkeit zur Eigenkontraktion zunehmend vermindert und schließlich ausgelöscht.

Es war nun zu prüfen, inwieweit bei den Phenothiazinderivaten eine Parallelität zwischen Abnahme der Eigenkontraktion nach Adrenalin und Abnahme der elektrischen präganglionären Erregbarkeit zu beobachten ist.

Es zeigt sich, daß sowohl nach Chlorpromazin als auch nach Butyrylperazin und Levomepromazin die Nickhauteigenkontraktionen sehr stark vermindert sind (vergl. Abb. 13). Aber nicht jede periphere Adrenolyse führt zu einer Aufhebung der präganglionären elektrischen Erregbarkeit (MALORNY 1954). Somit dürfte der Nachweis erbracht sein, daß die Reduktion der elektrisch ausgelösten Nickhautkontraktionen nach den Phenothiazinderivaten nur zum Teil durch die gleichzeitig einsetzende Adrenolyse erklärt werden kann. Es ist also zumindest eine partielle Blockade der ganglionären Reizübertragung auch durch diese Stoffgruppe anzunehmen.

Aus Abb. 13 ersieht man, daß die adrenalin-bedingte

Nickhauteigenkontraktion nach 1 mg/kg Chlorpromazin nur noch 16% der ursprünglichen Höhe beträgt, die Wirkung des Butyrylperazin ist ungefähr gleich stark, schon bei 0,5 mg/kg wird die Nickhauteigenkontraktion so stark gedämpft, wie nach 1 mg/kg Chlorpromazin. Die stärkste Wirkung entfaltet das Levomepromazin, hier wird die Nickhauteigenkontraktion schon nach 0,5 mg/kg völlig aufgehoben. Das Trifluoperazin zeigt auch hier eine schwächere Wirkung, bei 1 mg/kg sieht man praktisch noch keine Beeinflussung, erst bei 26 mg/kg ist die Adrenalinwirkung an der Nickhaut aufgehoben. Beim Thiazinamium fällt wieder die kurze Wirkungsdauer der Substanz auf. Bei 0,5 mg/kg - 1 mg/kg ist die hemmende Wirkung um ein Geringes schwächer als beim Chlorpromazin, nach 2 mg/kg ist die Adrenalin-Nickhautwirkung aufgehoben.

Guanethidin nimmt eine Sonderstellung ein: die Adrenalinwirkung an der Nickhaut ist deutlich verstärkt - ein Hinweis, daß auch die erhöhte Adrenalinwirkung am Blutdruck nicht allein mit der Senkung des Blutdruckniveaus durch das Guanethidin zu erklären ist. Die Nickhauteigenkontraktion nach Adrenalin wird unter Guanethidin erhöht, während die elektrische Ansprechbarkeit bei Dosenerhöhung zunehmend sinkt. Es kann sich beim Guanethidin demnach nur um eine ganglioplegische Wirkung handeln.

Vergleich der Wirkung von je 1mg/kg Substanz

Tab. 7	Messungen am Blutdruck				Nickhaut	
	Blutdruck senkung	nach 5' Adrenalin wirkung	nach 10' Noradrenalin wirkung	nach 15' Nikotin wirkung	prägangl. elektrische Reizung	Adrenalin - Eigen - kontraktion
CHLOR - PROMAZIN	1	1	1	1	1	1
BUTYRYL - PERAZIN	0,9	1	1	1	0,4	1
LEVOME - PROMAZIN	1	4	1	1,25	0,7	2
TRIFLUO - PERAZIN	0,5	0	1	1	0,2	0,2
THIAZIN - AMIUM	0,5	1	1	1,25	0,4	0,7
GUANE - THIDIN	1	Sens.	Sens.	0	0,5	Sens.

Vergleich von Isodosen.

Setzt man die in unseren Versuchen gefundenen Wirkungen von 1 mg/kg Chlorpromazin gleich 1 und vergleicht damit die Wirkungsstärke der anderen Substanzen bei Gabe von 1 mg/kg, so findet man die in Tab. 7 dargestellten Beziehungen.

Bei diesen Werten ist zu bedenken, daß die Verhältniszahlen nicht für die Charakterisierung der betreffenden Substanzen ausreichen, wichtig ist vielmehr die Wirkungsgröße und das Verhältnis von Haupt- und Nebenwirkungen sowie die Toxizität der zu beurteilenden Substanz.

Butyrylperazin wirkt etwa gleich stark wie Chlorpromazin, nur die ganglioplegische Wirkung ist etwas schwächer ausgeprägt. Levomepromazin ist in dieser Dosierung stärker als das Chlorpromazin, vor allem in Hinblick auf seine adrenolytische Wirkung. Trifluoperazin erreicht bei 1 mg/kg das Chlorpromazin nur in der nicotinolytischen Wirkung auf den Blutdruck, sonst ist es deutlich schwächer wirksam.

Die von uns mit Thiazinamium erhobenen Befunde stehen im ganzen gesehen nicht in Widerspruch zu den von anderen Autoren beschriebenen Wirkungen. Lediglich die Adrenalinwirkung ist in unseren Versuchen im unmittelbaren Anschluß an die Injektion im fast gleichen Maß wie nach Chlorpromazin vermindert. Indessen ist bereits 11 Minuten später die volle

Adrenalinansprechbarkeit wiederhergestellt. Bei höheren Dosen treten die ganglioplegischen Eigenschaften des Stoffes, die wegen des quarternären Stickstoffs im Padisalgerüst besonders ausgeprägt zu erwarten sind - deutlich hervor.

Am Schluß der Tab. 7 ist in den Wirkungsvergleich auch das Guanethidin einbezogen. Die Substanz ist als Antihypertensivum in die Therapie eingeführt worden. Ihre chemische Struktur hat zwar keine Ähnlichkeit mit der der Phenothiazine, hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Blutdruck und auf die ganglionäre Reizübertragung bestehen jedoch gewisse Ähnlichkeiten. Guanethidin besitzt hingegen keine adrenolytischen Eigenschaften, vielmehr bewirkt es eine Sensibilisierung gegen Adrenalin und Noradrenalin an Blutdruck und Nickhaut.

Beurteilt man Guanethidin nach seine blutdrucksenkenden und ganglioplegischen Wirkung, so zeigt es die Charakteristika eines Ganglienblockers; jedoch ist damit dieser Stoff nicht ausreichend klassifiziert.

Z U S A M M E N F A S S U N G .

Am Blutdruck und an der Nickhaut der narkotisierten Katze wurden vier neuere Phenothiazinderivate (Butyryl-perazin, Levomepromazin, Trifluoperazin und Thiazinamium) und das Guanethidin im Vergleich zum Chlorpromazin in Bezug auf ihre blutdrucksenkende, adrenolytische, nicotinolytische und ganglienhemmende Wirkung untersucht.

Wie zu erwarten, bestehen deutliche Unterschiede in der Wirkungsstärke der vier Phenothiazinderivate. In qualitativer Hinsicht sind die Wirkungsunterschiede nicht so ausgeprägt.

Butyrylperazin (Randolectil$^{(R)}$) besitzt am Blutdruck etwa die gleiche Wirkungsstärke wie Chlorpromazin. Vasoplegie, Adrenolyse und Nicotinolyse sind nur wenig schwächer als beim Chlorpromazin. Lediglich die ganglionäre Wirkung an der elektrisch gereizten Nickhaut, die aus 2 Komponenten, einer peripher-adrenolytischen und einer die ganglionäre Reizübertragung hemmenden Wirkung besteht, ist auch bei einer Gesamtdosis über 7 mg/kg Butyrylperazin geringer als die von 1 mg/kg Chlorpromazin.

Levomepromazin (Neurocil$^{(R)}$) wirkt etwas stärker blutdrucksenkend und adrenolytisch als Chlorpromazin. Die nicotinolytische Wirkung entspricht in etwa der des Chlorpromazin. Die gleiche ganglionär hemmende Wirkung an der elektrisch

gereizten Nickhaut wird erst mit der doppelten Dosis Levomepromazin erreicht.

Deutlich schwächer wirksam ist das Trifluoperazin (Trifluoperazin Bayer(R)). Das zeigt sich sowohl an der blutdrucksenkenden Wirkung - hier wird erst mit 38 mg/kg eine der Wirkung von 1 mg/kg Chlorpromazin entsprechende Blutdrucksenkung erreicht - als auch an seiner adrenolytischen und nicotinolytischen Wirkung. Auch die ganglienhemmende Wirkung ist viel schwächer als beim Chlorpromazin, das Verhältnis entspricht dem der blutdrucksenkenden Dosen.

Thiazinamium (Padisal(R)) besitzt nur eine kurze Wirkungsdauer. Obwohl seine blutdrucksenkende Wirkung, seine Adrenolyse und nicotinolytische Wirkung etwa in der Größenordnung des Chlorpromazin liegen, geht dies aus den Angaben, soweit nur 15 Minuten-Werte erfaßt sind, nicht hervor. Deutlicher sichtbar wird diese Wirkung in Tab. 5 und Abb. 6. Als Nebenwirkung fällt bei diesem Stoff eine atemdepressive Wirkung auf, die als curare-artiger Effekt aufzufassen ist.

Guanethidin (Ismelin(R)) zeigt im Vergleich zu den hier besprochenen Phenothiazinderivaten im Hinblick auf die Beeinflussung der ganglionären Reizübertragung eine gewisse Ähnlichkeit, im übrigen aber deutlich abweichende Eigenschaften: Besonders fällt eine Sensibilisierung gegen Adrenalin und Noradrenalin am Blutdruck und an der Nickhaut

auf. Der Blutdruck selbst wird bei den von uns verabreichten Dosen (0,1 - 5 mg/kg) erst gesteigert, um später auf hypotone Werte abzufallen. Die Kontraktionen nach elektrischer präganglionärer Nickhautreizung werden ab 1 mg/kg deutlich vermindert, bei der gleichzeitig bestehenden Adrenalinsensibilisierung ein Hinweis auf eine ganglioplegische Wirkung d er Substanz.

Die pressorische Noradrenalinwirkung, die bei allen Stoffen mituntersucht wurde, wird bei den Phenothiazinderivaten nicht beeinflußt, lediglich beim Guanethidin beobachtet man eine deutliche Sensibilisierung auch gegen Noradrenalin.

L I T E R A T U R

ACHESON,G.H.u.G.K.MOE : The action of tetraethylammonium on the mammalian circulation. J.PharmacolExper.Therap. 87, 220 (1946)

ACHESON,G.H.u.S.A.PEREIRA : The blocking effect of tetraethylammonium ion on the superior cervical ganglion of the cat. J.Pharmacol.Exper.Therap. 87, 273 (1946)

BARLOW,R.B.u.H.R.ING : Curare-like action of polymethylene bis-quarternary ammonium salts. Brit.J.Pharmacol. 3, 298 (1948)

BEIN,H.J. : Zur Pharmakologie des Reserpins, eines neuen Alkaloids aus Rauwolfia Serpentina Benth. Experientia (Basel) 9, 107 (1953)

BEIN,H.J.,F.GROSS,J.TRIPOD u.R.MEIER : Experimentelle Untersuchungen über "Serpasil" (Reserpin), ein neues, sehr wirksames Rauwolfiaalkaloid mit neuartiger zentraler Wirkung. Schweiz.med.Wschr. 1007, (1953)

BOVET,D.u.A.SIMON : Prolongation de la narcose par la pipéridino-méthylbenzodioxan (933 F) et les dérivés voisins, aminocoumaranes et phénoxyéthylamines sympathicolytiques.
C.R.Soc.Biol.(Paris) 117, 958 (1934)

v.BUBNOFF,M.,D.HOFFMANN,E.SCHMID u.R.TAUGNER : Zur sympathicolytischen, adrenolytischen und noradrenolytischen Wirkung der Phenothiazine.
Naunyn-Schmiedeberg'sArch.exp.Path. Pharmak. 224, 443 (1955)

BULBRING,E.u.J.H.BURN : Liberation of noradrenaline from the suprarenal glands.
Brit.J.Pharmacol. 4, 202 (1949)

CLARK : Applied Pharmacology 9.Aufl.
London (1959)

COURVOISIER,S.,R.DUCROT,J.FOURNEL u.L.JULOU : Propriétés pharmacologiques générales d'un nouveau dérivé de la phénothiazine, neuroleptique puissant a action neurovégétative discrète, le chlorhydrate de (méthyl-2'diméthyl-amino-3'propyl-1')-10Phenothiazine (6.549 R.P.)
Arch.int.Pharmacodyn. 115, 90 (1958)

COURVOISIER,S.,J.FOURNEL,R.DUCROT,M.KOLKSY u.P.KOETCHET : Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de (Chloro-3-dimethylamino-3'-propyl)-10 Phénothiazine (4.560 R.P.)
Arch.int.Pharmacodyn. 92, 305 (1953)

DALE,H.H. : zit.n. FORST,A.W. : Zur Wirkung von gereinigtem Nikotin und von Cholin auf den Kreislauf. Naunyn-Schmiedeberg'sArch.exp.Path. Pharmak. 201, 261 (1943)

ELLIOT,T.R. : The innervation of the adrenal glands. J.Physiol.(Lond.) 46, 285 (1913)

FELDBERG,W.u.B.MINZ : Die Wirkung von Azetylcholin auf die Nebennieren. Naunyn-Schmiedeberg'sArch.exp.Path. Pharmak. 163, 66 (1931)

FELDMANN,S.u.M.ELIAKIM : Observations on the mechanism of blood pressure changes following chlorpromazine administration in the cat. Arch.int.pharmacodyn. 116, 340 (1958)

FORST,A.W. : Zur Wirkung von gereinigtem Nikotin und von Cholin auf den Kreislauf. Naunyn-Schmiedeberg'sArch.exp.Path. Pharmak. 201, 261 (1943)

GROSS,F.,J.DRUEY u.R.MEIER : Eine neue Gruppe blutdruck-senkender Substanzen von besonderem Wirkungscharakter. Experientia (Basel) 6, 19 (1950)

HALPERN,B.N.u.R.DUCROT : Recherches expérimentales sur une nouvelle série chimique de corps doués de proprietés antihistaminique puissantes: Les dérivés de la thiodi-phenylamin (T.D.A.) C.R.Soc.Biol.(Paris) 140, 361 (1946)

HARTMANN,M.u.H.ISLER : Chemische Konstitution und pharmakologische Wirksamkeit von in 2 - Stellung substituierten Imidazolinen. Naunyn-Schmiedeberg'sArch.exp.Path. Pharmak. 192, 141 (1939)

HILDEBRAND,G. : Depressorische Adrenalinwirkung und Adrenalinumkehr. Arch.int.pharmacodyn. 92, 269 (1952)

HOLTZ,P.u.H.J.SCHUMANN : Zur Frage spezifisch vagalganglionär blockierender Wirkungen. Naunyn-Schmiedeberg'sArch.exp.Path. Pharmak. 229, 101 (1956)

HURTHLE : zit.n. THER,L. : Pharmakologische Methoden zur Auffindung von Arzneimitteln und Giften und Analyse ihrer Wirkungsweise. Wissenschaftl. Verlags GmbH Stuttgart (1949)

KONZETT,H. : Förderung von Schlaf und Narkose durch Farbstoffe. Naunyn-Schmiedeberg'sArch.exp.Path. Pharmak. 188, 349 (1938)

KRAUSE,D. : Die Systemwirkungen des "Megaphen". Arzneimittel-Forsch. 6, 374 (1956)

KRAUSE,D.u.D.SCHMIDTKE-RUHNAU : Die sympathicusdämpfende Wirkung des Megaphens. Naunyn-Schmiedeberg'sArch.exp.Path. Pharmak. 226, 243 (1955)

LABORIT,H.u.P.HUGUENARD : L'hibernation artificelle par moyens pharmacodynamiques et physiques en chirurgie.
Presse méd. 59, 1329 (1951)

LANGLEY,J.N.u.W.L.DICKINSON : zit.n, PLUMMER,A.J.: BOCK,K.D.u.P.COTTIER :Essentielle Hypertonie Berlin,Göttingen,Heidelberg (1960)

MALORNY,G. : Differenzierung der Spartein- und Megaphenwirkung mit Hilfe pharmakologischer Testmethoden.
Anaesthesist 3, 176 (1953)

MALORNY,G. : Nicotinolytische und adrenolytische Wirkungen der Ganglioplegica.
Naunyn-Schmiedeberg'sArch.exp.Path. Pharmak. 222, 73 (1954)

MALORNY,G.u.F.K.OHNESORGE : unveröffentlichte Untersuchungen.

MARQUARDT P.,H.PUPPELu.Hh.SCHUMACHER : Die Wirkung "erregender" Pharmaka nach Megaphenvorbehandlung.
Klin.Wschr. 33, 211 (1955)

MARQUARDT,P.u.Hh.SCHUMACHER : über die pressorische Bereitschaft des Blutdrucks nach Megaphen, Methylenblau und Phenothiazin.
Naunyn-Schmiedeberg'sArch.exp.Path. Pharmak. 222, 74 (1954)

MAXWELL,R.A.,A.J.PLUMMER,F.SCHNEIDER,H.POVALSKIu.A.T.DANIEL
Pharmacology of {2-(Octahydro-1-Azocinyl)-ethyl}-Guanidine Sulfate (Su 5864)
J.Pharmacol.exp.Ther. 128, 22 (1960)

MEIER,R.,H.J.BEIN,F.GROSS,J.TRIPODu.H.TUCHMANN-DUPLESSIS
Effect hypotenseut et cardiovasculaire de deux hydrazinophthalazines chez l'animal.
C.R.Acad.Sci.(Paris) 238, 413 (1954)

MULLER,T.M.,E.SCHLITTLER u.H.J.BEIN : Reserpin, der sedative Wirkstoff aus Rauwolfia serpentina Benth.
Experientia (Basel) 8, 338 (1952)

LICHTLEN,P.,F.SCHAUB u.A.BÜHLMANN : Klinische und experimentelle Untersuchungen über die blutdrucksenkende Wirkung von Guanethidin.
Dtsch.med.Wschr. 85, 1249 (1960)

PATON,W.D.M.u.E.J.ZAIMIS : Polymethylene bistrimethylammonium salts.
Brit.J.Pharmacol. 4, 381 (1952)

PLUMMER,A.J. : in BOCK,K.D.u.P.COTTIER : Essentielle Hypertonie. Berlin,Göttingen,Heidelberg (1960)

SPRAGUE : zit.n.PLUMMER,A.J. s.o.

de STEVENS,G.,L.H.WERNER,A.HALAMANDARIS u,S.SICCA :
zit.n.PLUMMER,A.J. s.o.

TRENDELENBURG,U. : Reaktion sympathischer Ganglien
während der Ganglienblockade durch
Nikotin.
Naunyn-Schmiedeberg'sArch.exp.Path.
Pharmak. 230, 448 (1957)

WIRTH,W.,R.GÖSSWALD u.W.VATER : Zur Pharmakologie
acylierter Phenothiazinderivate.
Arch.int.Pharmacodyn. 123, 78 (1959)

Herrn Prof.Dr.med.G.Malorny, Direktor des Pharmakologischen Instituts der Universität Hamburg, möchte ich für die Überlassung des Themas und zahlreiche wertvolle Anregungen danken.

Ich danke auch Herrn Dr. Braun für die freundliche Unterstützung bei der Fertigstellung meiner Arbeit.

L E B E N S L A U F

Am 9. August 1934 wurde ich in Hamburg als Tochter des Schlachtermeisters Alfred Hesse und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Geffers geboren.
Ich besuchte die Klosterschule in Hamburg und bestand im Februar 1953 die Reifeprüfung.
Nach dem Studium in Hamburg, mit Ausnahme des 1. klinischen Semesters in Freiburg, bestand ich die Ärztliche Prüfung am 15. Dezember 1958 mit der Note "gut".
Am 31. Dezember 1960 wurde mir nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit die Bestallung als Arzt erteilt.

Ingeburg Hesse

Druck: Photo-Copie GmbH Hamburg 1